

Dec 04 2003

**MEDICINE CONTAINING ARYLUREA OR ARYLMETHYLCARBAMOYL DERIVATIVE**

Patent Number: JP2000026294  
Publication date: 2000-01-25  
Inventor(s): YANAGISAWA HIROAKI;; NAITO SATORU;; TAKAMURA MINORU;; KOGA TEIICHIRO  
Applicant(s): SANKYO CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP2000026294  
Application Number: JP19990124103 19990430  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A61K31/4409; A61P3/06; A61P9/10; A61P43/00; A61K31/497; A61K31/501; A61K31/506  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain the subject new compound having excellent inhibiting actions on an acyl-CoA: cholesterol acyltransferase (ACAT).

**SOLUTION:** This compound is represented by formula I [X is a group having CH or N; Y is imino, methylene or the like; R1 is H or a 1-8C alkyl; R2 is a 1-2N 6-membered cyclic heteroaryl; R3 is a (substituted) 6-10C aryl; R4 is H, a halogen, a 1-8C alkyl or the like], e.g. N-[4-butoxy-2-(2-methylphenyl) phenyl]-N'-[2,2-dimethyl-1-(3-pyridyl)propyl]urea. The compound represented by formula I in which Y is imino group is obtained as a compound represented by formula V by reacting a compound represented by formula II with an azidation agent (e.g. sodium azide), providing a compound represented by formula III and reacting the resultant compound represented by formula III with an amino compound represented by formula IV in an inert solvent (e.g. benzene) preferably at 0-150 deg.C.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-26294

(P2000-26294A)

(43) 公開日 平成12年1月25日 (2000.1.25)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 31/4409		A 6 1 K 31/44	6 0 3
A 6 1 P 3/06		31/00	6 0 3 L
9/10			6 0 9 G
43/00			6 4 3 D
A 6 1 K 31/497		31/495	6 0 3
審査請求 未請求 請求項の数18 O L (全 67 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平11-124103

(22) 出願日 平成11年4月30日 (1999.4.30)

(31) 優先権主張番号 特願平10-124386

(32) 優先日 平成10年5月7日 (1998.5.7)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 柳沢 宏明

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 内藤 覚

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 100081400

弁理士 大野 彰夫 (外2名)

最終頁に続く

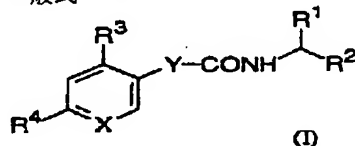
(54) 【発明の名称】 アリールウレア又はアリールメチルカルバモイル誘導体を含有する医薬

(57) 【要約】 (修正有)

薬理上許容される塩を含有する医薬。

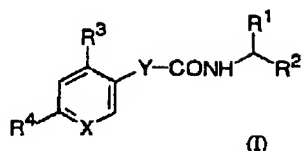
【課題】 優れたアシル CoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ阻害作用を有し、ACAT阻害作用に起因する各種疾患の治療剤若しくは予防剤を提供する。

【解決手段】 一般式



(式中、X : =CH-、=N- ; Y : メチレン、イミノ ; R<sup>1</sup> : H、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル ; R<sup>2</sup> : 6員環状ヘテロアリール ; R<sup>3</sup> : C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール ; R<sup>4</sup> : H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルチオ、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールオキシ、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールチオ、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキル、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキルオキシ、C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキルチオ、ジ-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ、3-6員環状アミノ。) を有するアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの

【化1】



【請求項4】R<sup>1</sup> が、イソプロピル基、*t*-ブチル基又は*t*-ペンチル基である、請求項1又は2に記載のアリ

【請求項11】  $R^4$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_2 - C_7$  アルキル基、 $C_2 - C_7$  アルコキシ基、 $C_2 - C_7$  アルキルチオ基、置換されていてもよいフェニル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ベンジルチオ若しくはフェネチルチオ基（該置換基は、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、 $C_1 - C_3$  アルカノイル基、 $C_1 - C_3$  アルカノイルアミノ基、シアノ基又はニトロ基である。）、ジ- $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基又は5乃至6員環状アミノ基である、請求項1乃至10より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しく

はアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬。

【請求項12】  $R^4$  が、弗素原子、塩素原子、 $C_3 - C_6$  アルキル基、 $C_3 - C_6$  アルコキシ基、 $C_3 - C_6$  アルキルチオ基、置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、フェネチル、ベンジロキシ若しくはベンジルチオ基（該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、アセトアミノ基、シアノ基又はニトロ基である。）、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基又は4-モルホリニル基である、請求項1乃至10より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬。

【請求項13】  $R^4$  が、塩素原子、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチオキシ基、ヘキシルオキシ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンジロキシ若しくはベンジルチオ基（該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、シアノ基又はニトロ基である。）、ジメチルアミノ基、1-ピロリジニル基又は1-ピペリジニル基である、請求項1乃至10より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬。

【請求項14】  $R^4$  が、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチオキシ基、ヘキシルオキシ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基又は置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、フェニルチオ若しくはベンジロキシ基（該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基である。）である、請求項1乃至10より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬。

【請求項15】  $N - [4 - \text{ブトキシ} - 2 - (2 - \text{メチルフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、  
 $N - [4 - \text{ブトキシ} - 2 - (2 - \text{メトキシフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、  
 $N - [4 - \text{ペンチルオキシ} - 2 - (2 - \text{メチルフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

ーピリジル) プロピル] ウレア、

$N - [4 - \text{ペンチルオキシ} - 2 - (2 - \text{メトキシフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - \text{ヘキシルオキシ} - 2 - (2 - \text{メチルフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - \text{ヘキシルオキシ} - 2 - (2 - \text{メトキシフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - \text{ベンジルオキシ} - 2 - (2 - \text{メチルフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - \text{ベンジルオキシ} - 2 - (2 - \text{メトキシフェニル}) \text{フェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [2 - (2 - \text{メチルフェニル}) - 4 - \text{ビフェニル} - 1 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [2 - (2 - \text{メトキシフェニル}) - 4 - \text{ビフェニル} - 1 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [2 - (2 - \text{メチルフェニル}) - 4 - \text{モルホリノフェニル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [6 - \text{ブトキシ} - 4 - (2 - \text{メチルフェニル}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [6 - \text{ブトキシ} - 4 - (2 - \text{メトキシフェニル}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - (2 - \text{メチルフェニル}) - 6 - \text{ペンチルオキシピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - (2 - \text{メトキシフェニル}) - 6 - \text{ペンチルオキシピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [6 - \text{ヘキシルオキシ} - 4 - (2 - \text{メチルフェニル}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [6 - \text{ヘキシルオキシ} - 4 - (2 - \text{メトキシフェニル}) \text{ピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア、

$N - [4 - (2 - \text{メチルフェニル}) - 6 - \text{フェニルピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレア及び

$N - [4 - (2 - \text{メトキシフェニル}) - 6 - \text{フェニルピリジン} - 3 - \text{イル}] - N' - [2, 2 - \text{ジメチル} - 1 - (3 - \text{ピリジル}) \text{プロピル}]$  ウレアから成る群から選択される、請求項1に記載のアリールウレア若しくはアリ

ールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬。

【請求項 16】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を有効成分とする ACAT 阻害剤。

【請求項 17】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を有効成分とする高脂血症の治療剤若しくは予防剤。

【請求項 18】請求項 1 乃至 15 より選択される一の請求項に記載のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を有効成分とする又はアテローム性動脈硬化症の治療剤若しくは予防剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れたアシル CoA : コレステロールアシルトランスフェラーゼ (以下、ACAT と略記する。) 阻害作用を有し、ACAT に起因する各種疾患の治療剤若しくは予防剤、例えば、高脂血症の治療剤若しくは予防剤、アテローム性動脈硬化症の治療剤若しくは予防剤等として有用なアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】ACAT 阻害作用を有する化合物として、o-置換アニリンのウレア誘導体が幾つか知られている。例えば、特開平 7-101940 号公報には、N-(o-置換フェニル)-N'-(4-フェニルピリミジン-5-イル)ウレア誘導体、N-(o-置換フェニル)-N'-(6-フェニルピリジン-5-イル)ウレア誘導体等が記載されている。また、特開昭 62-149662 号公報には、N-(2,4-ビスアリール-5-ピリジル)-N'-ジアルキルアミノアルキルウレア誘導体等が脳血管疾患の治療に有用であると記載されているが、ACAT 阻害作用、血清コレステロール低下作用に関しては何等記載がない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者等は、ウレア誘導体等を合成し、その薬理活性について、永年に亘り鋭意研究を行なった結果、特異な構造を有するアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体が、優れた ACAT 阻害作用を有し、また経口吸収性にも優れ、ACAT に起因する各種疾患の治療剤若しくは予防剤、例えば、高脂血症の治療剤若しくは予防剤、アテローム性動脈硬化症の治療剤若しくは予防剤等として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明は、優れた ACAT 阻害作用、高脂血症の治療作用若しくは予防作用又はアテローム性動脈硬化症の治療作用

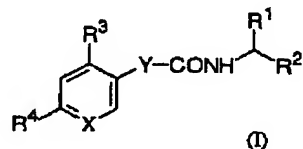
若しくは予防作用を有する、アリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬を提供する。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明のアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体は、一般式

【0005】

【化 2】



【0006】を有する。

【0007】上記式中、X は、式  $=CH-$  又は  $=N-$  を有する基を示し、Y は、メチレン基又はイミノ基を示し、R<sup>1</sup> は、水素原子又は C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基を示し、R<sup>2</sup> は、窒素原子を 1 乃至 2 個含む 6 員環状ヘテロアリール基を示し、R<sup>3</sup> は、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基 (該置換基は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ハロゲン-C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオ基を示す。) を示し、R<sup>4</sup> は、水素原子、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシ基、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルチオ基、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基 (該置換基は、ハロゲン原子、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルチオ基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカノイルアミノ基、シアノ基又はニトロ基を示す。) を示し、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールオキシ基 (該置換基は、R<sup>4</sup> の C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基の置換基と同一の基を示す。) を示し、置換されていてもよい C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールチオ基 (該置換基は、R<sup>4</sup> の C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基の置換基と同一の基を示す。) を示し、置換されていてもよい C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキル基 (該置換基は、R<sup>4</sup> の C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基の置換基と同一の基を示す。) を示し、置換されていてもよい C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキルオキシ基 (該置換基は、R<sup>4</sup> の C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基の置換基と同一の基を示す。) を示し、置換されていてもよい C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキルチオ基 (該置換基は、R<sup>4</sup> の C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール基の置換基と同一の基を示す。) を示し、ジ-C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルアミノ基又は酸素若しくは硫黄原子を含んでもよい 3 乃至 6 員環状アミノ基を示す。

【0008】上記一般式 (I) において、R<sup>1</sup> の C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基は、炭素数 1 個乃至 8 個の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基であり、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、t-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基であり得、好適には、C<sub>1</sub> - C<sub>5</sub> アルキル基であり、更に好適に

は、イソプロピル、*t*-ブチル又は *t*-ペンチル基であり、特に好適には、*t*-ブチル基である。

【0009】 $R^2$  の窒素原子を 1 乃至 2 個含む 6 員環状ヘテロアリール基は、例えば、ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル基であり得、好適には、ピリジル基である。

【0010】 $R^3$  の置換されていてよい  $C_6-C_{10}$  アリール基のアリール部分は、例えば、フェニル、ナフチル基であり得、好適には、フェニル基である。また、置換基の数は、好適には、1 乃至 3 であり、更に好適には、1 乃至 2 であり、特に好適には、1 である。更に、置換基の位置は、好適には、オルソ又はメタ位であり、特に好適には、オルソ位である。

【0011】 $R^3$  のアリール基の置換基であるハロゲン原子は、例えば、弗素、塩素、臭素、沃素原子であり得、好適には、弗素、塩素又は臭素原子であり、特に好適には、弗素又は塩素原子である。

【0012】 $R^3$  のアリール基の置換基である  $C_1-C_6$  アルキル基は、例えば、 $R^1$  の  $C_1-C_6$  アルキル基における炭素数 1 個乃至 6 個のアルキル基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

【0013】 $R^3$  のアリール基の置換基であるハロゲン- $C_1-C_4$  アルキル基は、ハロゲン原子で置換された炭素数 1 個乃至 4 個のアルキル基であり、例えば、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、2-フルオロエチル、2-クロロエチル、2-ブロモエチル、2-トリフルオロエチル、3-フルオロプロピル、4-フルオロブチル基であり得、好適には、フルオロ- $C_1-C_2$  アルキル基であり、特に好適には、トリフルオロメチル基である。

【0014】 $R^3$  のアリール基の置換基である  $C_1-C_6$  アルコキシ基は、炭素数 1 個乃至 6 個の直鎖状若しくは分枝状のアルコキシ基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルコキシ基であり、更に好適には、メトキシ又はエトキシ基であり、特に好適には、メトキシ基である。

【0015】 $R^3$  のアリール基の置換基である  $C_1-C_6$  アルキルチオ基は、炭素数 1 個乃至 6 個の直鎖状若しくは分枝状のアルキルチオ基であり、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ基であり得、好適には、 $C_1-C_4$  アルキルチオ基であり、更に好適には、メチルチオ又はエチルチオ基であり、特に好適には、メチルチオ基である。

【0016】 $R^4$  のハロゲン原子は、 $R^3$  の置換基で述

べたハロゲン原子と同様なものである。

【0017】 $R^4$  の  $C_1-C_6$  アルキル基は、 $R^1$  で述べたものと同様なものであり得、好適には、 $C_2-C_7$  アルキル基であり、更に好適には、 $C_3-C_6$  アルキル基であり、更に好適には、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル又はヘキシル基であり、特に好適には、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル基である。

【0018】 $R^4$  の  $C_1-C_6$  アルコキシ基は、例えば、 $R^3$  の置換基で述べた  $C_1-C_6$  アルコキシ基、ヘブチルオキシ基、オクチルオキシ基であり得、好適には、 $C_2-C_7$  アルコキシ基であり、更に好適には、 $C_3-C_6$  アルコキシ基であり、更に好適には、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ基であり、特に好適には、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ又はヘキシルオキシ基である。

【0019】 $R^4$  の  $C_1-C_6$  アルキルチオ基は、例えば、 $R^3$  の置換基で述べた  $C_1-C_6$  アルキルチオ基、ヘブチルチオ基、オクチルチオ基であり得、好適には、 $C_2-C_7$  アルキルチオ基であり、更に好適には、 $C_3-C_6$  アルキルチオ基であり、更に好適には、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*t*-ブチルチオ、ペンチルチオ又はヘキシルチオ基であり、特に好適には、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ又はヘキシルチオ基である。

【0020】 $R^4$  の置換されていてよい  $C_6-C_{10}$  アリール基のアリール部分は、 $R^3$  で述べたものと同様であるが、置換基の位置は、好適には、メタ又はパラ位であり、特に好適には、パラ位である。

【0021】 $R^4$  のアリール基の置換基であるハロゲン原子、 $C_1-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基又は  $C_1-C_6$  アルキルチオ基は、 $R^3$  で述べたものと同様である。

【0022】 $R^4$  のアリール基の置換基である  $C_1-C_6$  アルカノイル基は、炭素数 1 個乃至 6 個の直鎖状若しくは分枝状のアルカノイル基であり、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ピバロイル、バレリル、イソバレリル基であり得、好適には、 $C_1-C_3$  アルカノイル基であり、特に好適には、ホルミル又はアセチル基である。

【0023】 $R^4$  のアリール基の置換基である  $C_1-C_6$  アルカノイルアミノ基の  $C_1-C_6$  アルカノイル部分は、上述したものと同様のものであるが、特に好適には、アセチル基である。

【0024】 $R^4$  の置換されていてよいアリールオキシ基のアリール部分及びその置換基は  $R^4$  のアリール基及びその置換基と同様である。 $R^4$  の置換されていてよいアリールチオ基のアリール部分及びその置換基は  $R^4$  のアリール基及びその置換基と同様である。

【0025】 $R^4$  の置換されていてもよい  $C_7 - C_{12}$  アラルキル基の  $C_7 - C_{12}$  アラルキル部分は、炭素数 6 個乃至 10 個のアリール基で置換された炭素数 1 個乃至 4 個の直鎖状若しくは分枝状のアルキル基であり、例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、ナフチルメチル、2-ナフチルエチル基であり得、好適には、ベンジル、フェネチル又は 3-フェニルプロピル基であり、更に好適には、ベンジル又はフェネチル基であり、特に好適には、ベンジル基である。また、アリール部分の置換基は、 $R^4$  のアリール基の置換基と同様のものである。

【0026】 $R^4$  の置換されていてもよい  $C_7 - C_{12}$  アラルキルオキシ基の  $C_7 - C_{12}$  アラルキル部分は、 $R^4$  のアラルキル部分と同様のものであるが、好適には、ベンジルオキシ又はフェネチルオキシ基であり、特に好適には、ベンジルオキシ基である。また、アリール部分の置換基は、 $R^4$  のアリール基の置換基と同様のものである。

【0027】 $R^4$  の置換されていてもよい  $C_7 - C_{12}$  アラルキルチオ基の  $C_7 - C_{12}$  アラルキル部分は、 $R^4$  のアラルキル部分と同様のものであるが、好適には、ベンジルチオ又はフェネチルチオ基であり、特に好適には、ベンジルチオ基である。また、アリール部分の置換基は、 $R^4$  のアリール基の置換基と同様のものである。

【0028】 $R^4$  のジ- $C_1 - C_6$  アルキルアミノ基の  $C_1 - C_6$  アルキル部分は、例えば、 $R^1$  の  $C_1 - C_8$  アルキル基における炭素数 1 個乃至 6 個のアルキル基であり得、好適には、 $C_1 - C_4$  アルキル基であり、更に好適には、メチル又はエチル基であり、特に好適には、メチル基である。

【0029】 $R^4$  の酸素若しくは硫黄原子を含んでもよい 3 乃至 6 員環状アミノ基は、例えば、1-アジリジニル、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル基であり得、好適には、5 乃至 6 員環状アミノ基であり、更に好適には、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリニル又は 4-チオモルホリニル基であり、更により好適には、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル又は 4-モルホリニル基であり、特に好適には、1-ピロリジニル又は 1-ピペリジニル基である。

【0030】 $X$  は、好適には、式  $=N-$  を有する基である。

【0031】 $Y$  は、好適には、イミノ基である。

【0032】一般式 (I) で表わされる化合物において、 $R^1$  が結合している炭素原子等是不斉炭素原子であり得、それらに基づく光学異性体が存在するが、その異性体及びそれらの混合物も本発明の化合物に包含される。

【0033】また、化合物 (I) は、容易に薬理上許容される塩に変換される。それらの塩としては、例えば、

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸のような無機酸との塩、酢酸、プロピオン酸、酪酸、安息香酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸のようなカルボン酸との塩、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、 $p$ -トルエンスルホン酸のようなスルホン酸との塩であり得、特に好適には、塩酸塩又は酢酸塩である。更に、化合物 (I) 又はその塩の水和物も本発明に包含される。

【0034】本発明の前記一般式 (I) を有するアリールウレア若しくはアリールメチルカルバモイル誘導体又はそれらの薬理上許容される塩を含有する医薬に於て、好適には、

- 1)  $Y$  が、イミノ基である医薬、
- 2)  $R^1$  が、 $C_1 - C_5$  アルキル基である医薬、
- 3)  $R^1$  が、イソプロピル基、 $t$ -ブチル基又は  $t$ -ペンチル基である医薬、
- 4)  $R^1$  が、 $t$ -ブチル基である医薬、
- 5)  $R^2$  が、ピリジル基である医薬、
- 6)  $R^3$  が、置換されていてもよいフェニル基 (該置換基は、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、フルオロ- $C_1 - C_2$  アルキル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基又は  $C_1 - C_4$  アルキルチオ基である。) である医薬、
- 7)  $R^3$  が、置換されていてもよいフェニル基 (該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基又はエチルチオ基である。) である医薬、
- 8)  $R^3$  が、置換されていてもよいフェニル基 (該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はメチルチオ基である。) である医薬、
- 9)  $R^3$  が、置換されたフェニル基 (該置換基は、メチル基又はメトキシ基である。) である医薬、
- 10)  $R^4$  が、水素原子、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_2 - C_7$  アルキル基、 $C_2 - C_7$  アルコキシ基、 $C_2 - C_7$  アルキルチオ基、置換されていてもよいフェニル、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ベンジルチオ若しくはフェネチルチオ基 (該置換基は、弗素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_1 - C_4$  アルキル基、 $C_1 - C_4$  アルコキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、 $C_1 - C_3$  アルカノイル基、 $C_1 - C_3$  アルカノイルアミノ基、シアノ基又はニトロ基である。) 、ジ- $C_1 - C_4$  アルキルアミノ基又は 5 乃至 6 員環状アミノ基である医薬、
- 11)  $R^4$  が、弗素原子、塩素原子、 $C_3 - C_6$  アルキル基、 $C_3 - C_6$  アルコキシ基、 $C_3 - C_6$  アルキルチオ基、置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、フェネチル、ベンジルオキシ若しくはベンジルチオ基 (該置換基は、弗素原子、塩素原

10

20

30

40

50



子、メチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基、メチルチオ基、エチルチオ基、ホルミル基、アセチル基、アセトアミノ基、シアノ基又はニトロ基である。) 、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基又は4-モルホリニル基である医薬、

12)  $R^4$  が、塩素原子、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、*t*-ブトキシ基、ペンチオキシ基、ヘキシルオキシ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*t*-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基、置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、フェニルチオ、ベンジル、ベンジルオキシ若しくはベンジルチオ基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、メトキシ基、シアノ基又はニトロ基である。) 、ジメチルアミノ基、1-ピロリジニル基又は1-ピペリジニル基である医薬、又は、

13)  $R^4$  が、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチオキシ基、ヘキシルオキシ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基又は置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、フェニルチオ若しくはベンジルオキシ基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基又はメトキシ基である。) である医薬、をあげることができる。

【0035】また、Yを1) から選択し、 $R^1$  を2) 乃至4) から選択し、 $R^2$  を5) から選択し、 $R^3$  を6) 乃至9) から選択し、 $R^4$  を10) 乃至13) から選択し、それらを任意に組み合わせて得られる医薬も好適である。更に、

14) Xが、式  $=CH-$  を有する基であり、Yが、イミノ基であり、 $R^1$  が、*t*-ブチル基であり、 $R^2$  が、3-ピリジル基であり、 $R^3$  が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はメチルチオ基である。) であり、 $R^4$  が、プロピル基、ブチル

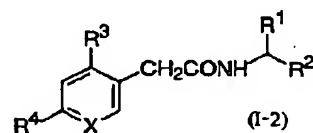
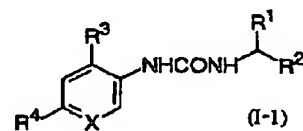
基、ペンチル基、ヘキシル基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチオキシ基、ヘキシルオキシ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基又は置換されていてもよいフェノキシ、フェニルチオ若しくはベンジルオキシ基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はメチルチオ基である。) である医薬、

15) Xが、式  $=N-$  を有する基であり、Yが、イミノ基であり、 $R^1$  が、*t*-ブチル基であり、 $R^2$  が、3-ピリジル基であり、 $R^3$  が、置換されていてもよいフェニル基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はメチルチオ基である。) であり、 $R^4$  が、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペンチオキシ基、ヘキシルオキシ基、プロピルチオ基、ブチルチオ基、ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基又は置換されていてもよいフェノキシ、フェニルチオ若しくはベンジルオキシ基(該置換基は、弗素原子、塩素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基又はメチルチオ基である。) である医薬をあげることができる。

【0036】一般式(I)における好適な化合物は、以下の表1及び表2に具体的に例示することができる。なお、表1の化合物は、式(I-1)の構造式を有し、表2の化合物は、式(I-2)の構造式を有する。

【0037】

【化3】



【0038】

【表1】

例示化合物 番号	$R^1$	$R^2$	$R^3$	$R^4$	X
1-1	i-Pr	3-Pyd-	Ph	H-	$=CH-$
1-2	t-Bu	3-Pyd-	Ph	H-	$=CH-$
1-3	t-Pn	3-Pyd-	Ph	H-	$=CH-$
1-4	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	$=CH-$
1-5	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	$=CH-$
1-6	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	$=CH-$
1-7	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	H-	$=CH-$
1-8	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	H-	$=CH-$

13

14

1-9	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=CH-
1-10	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=CH-
1-11	i-Pr	3-Pyd-	Ph	F-	=CH-
1-12	t-Bu	3-Pyd-	Ph	F-	=CH-
1-13	t-Pn	3-Pyd-	Ph	F-	=CH-
1-14	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	F-	=CH-
1-15	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	F-	=CH-
1-16	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	F-	=CH-
1-17	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	F-	=CH-
1-18	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	F-	=CH-
1-19	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Cl-	=CH-
1-20	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Cl-	=CH-
1-21	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Cl-	=CH-
1-22	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Cl-	=CH-
1-23	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Cl-	=CH-
1-24	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Cl-	=CH-
1-25	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Cl-	=CH-
1-26	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Cl-	=CH-
1-27	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Me-	=CH-
1-28	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Me-	=CH-
1-29	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Me-	=CH-
1-30	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=CH-
1-31	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=CH-
1-32	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=CH-
1-33	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=CH-
1-34	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=CH-
1-35	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Et-	=CH-
1-36	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Et-	=CH-
1-37	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Et-	=CH-
1-38	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et-	=CH-
1-39	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et-	=CH-
1-40	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et-	=CH-
1-41	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et-	=CH-
1-42	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et-	=CH-
1-43	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et-	=CH-
1-44	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Et-	=CH-
1-45	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Et-	=CH-
1-46	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Et-	=CH-
1-47	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Pr-	=CH-
1-48	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Pr-	=CH-
1-49	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Pr-	=CH-
1-50	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pr-	=CH-
1-51	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pr-	=CH-
1-52	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pr-	=CH-
1-53	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pr-	=CH-
1-54	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pr-	=CH-
1-55	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pr-	=CH-
1-56	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Pr-	=CH-
1-57	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Pr-	=CH-
1-58	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Pr-	=CH-

1-59	i-Pr	3-Pyd-	Ph	i-Pr-	=CH-
1-60	t-Bu	3-Pyd-	Ph	i-Pr-	=CH-
1-61	t-Pn	3-Pyd-	Ph	i-Pr-	=CH-
1-62	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-63	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-64	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-65	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-66	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-67	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-68	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-69	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-70	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	i-Pr-	=CH-
1-71	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Bu-	=CH-
1-72	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Bu-	=CH-
1-73	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Bu-	=CH-
1-74	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-75	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-76	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-77	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-78	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-79	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-80	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bu-	=CH-
1-81	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bu-	=CH-
1-82	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bu-	=CH-
1-83	i-Pr	3-Pyd-	Ph	i-Bu-	=CH-
1-84	t-Bu	3-Pyd-	Ph	i-Bu-	=CH-
1-85	t-Pn	3-Pyd-	Ph	i-Bu-	=CH-
1-86	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-87	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-88	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-89	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-90	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-91	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-92	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-93	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-94	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	i-Bu-	=CH-
1-95	i-Pr	3-Pyd-	Ph	t-Bu-	=CH-
1-96	t-Bu	3-Pyd-	Ph	t-Bu-	=CH-
1-97	t-Pn	3-Pyd-	Ph	t-Bu-	=CH-
1-98	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-99	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-100	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-101	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-102	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-103	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-104	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-105	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-106	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	t-Bu-	=CH-
1-107	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Pn-	=CH-
1-108	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Pn-	=CH-

17

18

1-109	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Pn-	=CH-
1-110	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pn-	=CH-
1-111	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pn-	=CH-
1-112	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pn-	=CH-
1-113	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pn-	=CH-
1-114	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pn-	=CH-
1-115	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pn-	=CH-
1-116	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Pn-	=CH-
1-117	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Pn-	=CH-
1-118	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Pn-	=CH-
1-119	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Hx-	=CH-
1-120	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Hx-	=CH-
1-121	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Hx-	=CH-
1-122	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hx-	=CH-
1-123	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hx-	=CH-
1-124	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hx-	=CH-
1-125	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hx-	=CH-
1-126	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hx-	=CH-
1-127	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hx-	=CH-
1-128	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Hx-	=CH-
1-129	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Hx-	=CH-
1-130	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Hx-	=CH-
1-131	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Hp-	=CH-
1-132	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Hp-	=CH-
1-133	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Hp-	=CH-
1-134	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hp-	=CH-
1-135	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hp-	=CH-
1-136	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hp-	=CH-
1-137	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hp-	=CH-
1-138	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hp-	=CH-
1-139	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hp-	=CH-
1-140	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Hp-	=CH-
1-141	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Hp-	=CH-
1-142	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Hp-	=CH-
1-143	i-Pr	3-Pyd-	Ph	Oc-	=CH-
1-144	t-Bu	3-Pyd-	Ph	Oc-	=CH-
1-145	t-Pn	3-Pyd-	Ph	Oc-	=CH-
1-146	i-Pr	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Oc-	=CH-
1-147	t-Bu	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Oc-	=CH-
1-148	t-Pn	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Oc-	=CH-
1-149	i-Pr	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Oc-	=CH-
1-150	t-Bu	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Oc-	=CH-
1-151	t-Pn	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Oc-	=CH-
1-152	i-Pr	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Oc-	=CH-
1-153	t-Bu	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Oc-	=CH-
1-154	t-Pn	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Oc-	=CH-
1-155	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	MeO-	=CH-
1-156	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeO-	=CH-
1-157	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
1-158	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-

1-159	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
1-160	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	MeO-	=CH-
1-161	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	MeO-	=CH-
1-162	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
1-163	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
1-164	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	EtO-	=CH-
1-165	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	EtO-	=CH-
1-166	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	EtO-	=CH-
1-167	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	EtO-	=CH-
1-168	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	EtO-	=CH-
1-169	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	EtO-	=CH-
1-170	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	EtO-	=CH-
1-171	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PrO-	=CH-
1-172	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrO-	=CH-
1-173	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrO-	=CH-
1-174	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrO-	=CH-
1-175	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrO-	=CH-
1-176	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrO-	=CH-
1-177	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrO-	=CH-
1-178	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	i-PrO-	=CH-
1-179	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-PrO-	=CH-
1-180	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-PrO-	=CH-
1-181	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-PrO-	=CH-
1-182	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	BuO-	=CH-
1-183	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuO-	=CH-
1-184	H-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-185	H-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-186	Me-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-187	Me-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-188	Et-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-189	Et-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-190	Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-191	Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-192	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-193	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-194	i-Pr-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	BuO-	=CH-
1-195	i-Pr-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	BuO-	=CH-
1-196	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-197	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-198	t-Bu-	3-Pyd-	2,4-di-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-199	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	BuO-	=CH-
1-200	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeS-Ph-	BuO-	=CH-
1-201	t-Bu-	3-Pyd-	2-F-Ph-	BuO-	=CH-
1-202	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	BuO-	=CH-
1-203	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-204	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-205	t-Pn-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	BuO-	=CH-
1-206	t-Pn-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	BuO-	=CH-
1-207	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	i-BuO-	=CH-
1-208	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-BuO-	=CH-

21				22	
1-209	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-BuO-	=CH-
1-210	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-BuO-	=CH-
1-211	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	t-BuO-	=CH-
1-212	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	t-BuO-	=CH-
1-213	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	t-BuO-	=CH-
1-214	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	t-BuO-	=CH-
1-215	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PnO-	=CH-
1-216	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnO-	=CH-
1-217	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnO-	=CH-
1-218	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnO-	=CH-
1-219	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnO-	=CH-
1-220	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnO-	=CH-
1-221	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnO-	=CH-
1-222	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	HxO-	=CH-
1-223	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxO-	=CH-
1-224	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxO-	=CH-
1-225	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxO-	=CH-
1-226	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxO-	=CH-
1-227	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxO-	=CH-
1-228	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxO-	=CH-
1-229	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	HpO-	=CH-
1-230	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HpO-	=CH-
1-231	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HpO-	=CH-
1-232	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HpO-	=CH-
1-233	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HpO-	=CH-
1-234	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HpO-	=CH-
1-235	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HpO-	=CH-
1-236	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	OcO-	=CH-
1-237	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcO-	=CH-
1-238	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcO-	=CH-
1-239	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcO-	=CH-
1-240	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcO-	=CH-
1-241	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcO-	=CH-
1-242	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcO-	=CH-
1-243	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcO-	=CH-
1-244	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	MeS-	=CH-
1-245	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeS-	=CH-
1-246	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeS-	=CH-
1-247	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeS-	=CH-
1-248	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	EtS-	=CH-
1-249	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	EtS-	=CH-
1-250	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	EtS-	=CH-
1-251	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	EtS-	=CH-
1-252	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PrS-	=CH-
1-253	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrS-	=CH-
1-254	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrS-	=CH-
1-255	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrS-	=CH-
1-256	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	i-PrS-	=CH-
1-257	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-PrS-	=CH-
1-258	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-PrS-	=CH-

23

24

1-259	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-PrS-	=CH-
1-260	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	BuS-	=CH-
1-261	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuS-	=CH-
1-262	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuS-	=CH-
1-263	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuS-	=CH-
1-264	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	i-BuS-	=CH-
1-265	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-BuS-	=CH-
1-266	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-BuS-	=CH-
1-267	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-BuS-	=CH-
1-268	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	t-BuS-	=CH-
1-269	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	t-BuS-	=CH-
1-270	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	t-BuS-	=CH-
1-271	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	t-BuS-	=CH-
1-272	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PnS-	=CH-
1-273	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnS-	=CH-
1-274	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnS-	=CH-
1-275	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnS-	=CH-
1-276	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	HxS-	=CH-
1-277	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxS-	=CH-
1-278	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxS-	=CH-
1-279	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxS-	=CH-
1-280	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	HpS-	=CH-
1-281	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HpS-	=CH-
1-282	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HpS-	=CH-
1-283	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HpS-	=CH-
1-284	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	OcS-	=CH-
1-285	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcS-	=CH-
1-286	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcS-	=CH-
1-287	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcS-	=CH-
1-288	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PhO-	=CH-
1-289	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhO-	=CH-
1-290	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhO-	=CH-
1-291	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhO-	=CH-
1-292	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PhS-	=CH-
1-293	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhS-	=CH-
1-294	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhS-	=CH-
1-295	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhS-	=CH-
1-296	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	Bn-	=CH-
1-297	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bn-	=CH-
1-298	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=CH-
1-299	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=CH-
1-300	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=CH-
1-301	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Bn-	=CH-
1-302	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bn-	=CH-
1-303	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=CH-
1-304	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=CH-
1-305	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-306	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-307	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-308	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-

25

26

1-309	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-310	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-311	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-312	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-313	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-314	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	BnO-	=CH-
1-315	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnO-	=CH-
1-316	H-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-317	H-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-318	Me-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-319	Me-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-320	Et-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-321	Et-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-322	Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-323	Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-324	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-325	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-326	i-Pr-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	BnO-	=CH-
1-327	i-Pr-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	BnO-	=CH-
1-328	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-329	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-330	t-Bu-	3-Pyd-	2,4-di-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-331	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	BnO-	=CH-
1-332	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeS-Ph-	BnO-	=CH-
1-333	t-Bu-	3-Pyd-	2-F-Ph-	BnO-	=CH-
1-334	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	BnO-	=CH-
1-335	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-336	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-337	t-Pn-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	BnO-	=CH-
1-338	t-Pn-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	BnO-	=CH-
1-339	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-BnO-	=CH-
1-340	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-BnO-	=CH-
1-341	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-BnO-	=CH-
1-342	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-BnO-	=CH-
1-343	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-BnO-	=CH-
1-344	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-BnO-	=CH-
1-345	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-BnO-	=CH-
1-346	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-BnO-	=CH-
1-347	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-BnO-	=CH-
1-348	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-BnO-	=CH-
1-349	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-BnO-	=CH-
1-350	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-BnO-	=CH-
1-351	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-BnO-	=CH-
1-352	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-BnO-	=CH-
1-353	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-BnO-	=CH-
1-354	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-BnO-	=CH-
1-355	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-BnO-	=CH-
1-356	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-BnO-	=CH-
1-357	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-BnO-	=CH-
1-358	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-BnO-	=CH-



1-359	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-360	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-361	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-362	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-363	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-364	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-365	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> O-	=CH-
1-366	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	BnS-	=CH-
1-367	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnS-	=CH-
1-368	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnS-	=CH-
1-369	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnS-	=CH-
1-370	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-BnS-	=CH-
1-371	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-BnS-	=CH-
1-372	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-BnS-	=CH-
1-373	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-BnS-	=CH-
1-374	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-BnS-	=CH-
1-375	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-BnS-	=CH-
1-376	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-BnS-	=CH-
1-377	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-BnS-	=CH-
1-378	H-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-379	H-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-380	Me-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-381	Me-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-382	Et-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-383	Et-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-384	Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-385	Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-386	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	Ph-	=CH-
1-387	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-388	i-Pr-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=CH-
1-389	i-Pr-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=CH-
1-390	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Ph-	=CH-
1-391	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-392	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-393	t-Bu-	3-Pyd-	2,4-di-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-394	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=CH-
1-395	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeS-Ph-	Ph-	=CH-
1-396	t-Bu-	3-Pyd-	2-F-Ph-	Ph-	=CH-
1-397	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=CH-
1-398	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-	Ph-	=CH-
1-399	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-400	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-401	t-Pn-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=CH-
1-402	t-Pn-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=CH-
1-403	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-F-Ph-	=CH-
1-404	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-F-Ph-	=CH-
1-405	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-406	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-407	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-408	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-F-Ph-	=CH-

1-409	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-410	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-411	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-412	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Cl-Ph-	=CH-
1-413	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Cl-Ph-	=CH-
1-414	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-415	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-416	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-417	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-418	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-419	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-420	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-421	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Me-Ph-	=CH-
1-422	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Me-Ph-	=CH-
1-423	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-424	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-425	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-426	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-427	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-428	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-429	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-430	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-MeO-Ph-	=CH-
1-431	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-MeO-Ph-	=CH-
1-432	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-433	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-434	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-435	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-436	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-437	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-438	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-439	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-440	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-441	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-442	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-443	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-444	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-445	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-446	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-447	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=CH-
1-448	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=CH-
1-449	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=CH-
1-450	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=CH-
1-451	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=CH-
1-452	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=CH-
1-453	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=CH-
1-454	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pyr-	=CH-
1-455	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pyr-	=CH-
1-456	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pyr-	=CH-
1-457	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pyr-	=CH-
1-458	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pyr-	=CH-

31

1-459	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-
1-460	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-
1-461	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-462	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-463	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-464	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-465	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-466	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-467	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-468	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-
1-469	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-
1-470	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-471	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-472	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-473	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-474	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-475	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-476	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-477	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-
1-478	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-
1-479	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-480	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-481	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-482	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-483	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-484	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-
1-485	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-
1-486	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-487	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-488	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-489	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-490	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-491	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-492	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-493	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-494	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-495	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-496	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-497	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-498	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-499	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-500	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-501	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-502	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-503	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-504	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-505	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-
1-506	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-
1-507	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-508	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-

32

Pyr-	=CH-
Pyr-	=CH-
Pyr-	=CH-
Pyr-	=CH-
Pip-	=CH-
Pip-	=CH-
Pip-	=CH-
Pip-	=CH-
Pip-	=CH-
Pip-	=CH-
Pip-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
Mor-	=CH-
H-	=CH-
H-	=CH-
H-	=CH-
H-	=CH-
H-	=CH-
Bu-	=CH-
Bu-	=CH-
Bu-	=CH-
MeO-	=CH-
MeO-	=CH-
BuO-	=CH-
BuO-	=CH-
BuO-	=CH-
MeS-	=CH-
MeS-	=CH-
BuS-	=CH-
BuS-	=CH-
BuS-	=CH-
PhO-	=CH-
PhO-	=CH-
PhO-	=CH-
PhS-	=CH-
PhS-	=CH-
PhS-	=CH-
Bn-	=CH-
Bn-	=CH-
Bn-	=CH-
Bn-	=CH-

33

34

1-509	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bn-	=CH-
1-510	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-511	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-512	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-513	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-514	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-515	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-	BnO-	=CH-
1-516	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-517	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-518	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-	BnS-	=CH-
1-519	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	BnS-	=CH-
1-520	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnS-	=CH-
1-521	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-	Ph-	=CH-
1-522	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-523	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-524	t-Bu-	2-Pyd-	2,4-di-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-525	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=CH-
1-526	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeS-Ph-	Ph-	=CH-
1-527	t-Bu-	2-Pyd-	2-F-Ph-	Ph-	=CH-
1-528	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=CH-
1-529	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-F-Ph-	=CH-
1-530	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-F-Ph-	=CH-
1-531	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-532	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-533	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-534	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-535	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Cl-Ph-	=CH-
1-536	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Cl-Ph-	=CH-
1-537	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-538	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-539	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-540	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-541	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Me-Ph-	=CH-
1-542	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Me-Ph-	=CH-
1-543	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-544	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-545	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-546	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-547	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-MeO-Ph-	=CH-
1-548	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-MeO-Ph-	=CH-
1-549	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-550	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-551	t-Bu-	2-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-552	t-Bu-	2-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-553	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	H-	=CH-
1-554	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=CH-
1-555	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=CH-
1-556	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	H-	=CH-
1-557	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	H-	=CH-
1-558	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	Bu-	=CH-

35

36

1-559	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-560	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-561	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
1-562	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
1-563	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	BuO-	=CH-
1-564	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-565	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-566	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	MeS-	=CH-
1-567	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeS-	=CH-
1-568	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	BuS-	=CH-
1-569	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	BuS-	=CH-
1-570	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuS-	=CH-
1-571	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	PhO-	=CH-
1-572	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	PhO-	=CH-
1-573	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhO-	=CH-
1-574	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	PhS-	=CH-
1-575	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	PhS-	=CH-
1-576	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhS-	=CH-
1-577	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	Bn-	=CH-
1-578	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=CH-
1-579	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=CH-
1-580	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Bn-	=CH-
1-581	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bn-	=CH-
1-582	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-583	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-584	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-585	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-586	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
1-587	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	BnO-	=CH-
1-588	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-589	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-590	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	BnS-	=CH-
1-591	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	BnS-	=CH-
1-592	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnS-	=CH-
1-593	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	Ph-	=CH-
1-594	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-595	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-596	t-Bu-	4-Pyd-	2,4-di-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-597	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=CH-
1-598	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeS-Ph-	Ph-	=CH-
1-599	t-Bu-	4-Pyd-	2-F-Ph-	Ph-	=CH-
1-600	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=CH-
1-601	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-602	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-F-Ph-	=CH-
1-603	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-F-Ph-	=CH-
1-604	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-605	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-606	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-607	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
1-608	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Cl-Ph-	=CH-

1-609	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Cl-Ph-	=CH-
1-610	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-611	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-612	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-613	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
1-614	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Me-Ph-	=CH-
1-615	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Me-Ph-	=CH-
1-616	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-617	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-618	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-619	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
1-620	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-MeO-Ph-	=CH-
1-621	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-MeO-Ph-	=CH-
1-622	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-623	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-624	t-Bu-	4-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-625	t-Bu-	4-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
1-626	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	H-	=CH-
1-627	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	H-	=CH-
1-628	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-629	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-630	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
1-631	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
1-632	t-Bu-	2-Pyz-	Ph-	BuO-	=CH-
1-633	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-634	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-635	t-Bu-	2-Pyz-	Ph-	BnO-	=CH-
1-636	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-637	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-638	t-Bu-	2-Pyz-	Ph-	Ph-	=CH-
1-639	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-640	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-641	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	H-	=CH-
1-642	t-Bu-	5-Pym-	Ph-	H-	=CH-
1-643	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-	H-	=CH-
1-644	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-645	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-646	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
1-647	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
1-648	t-Bu-	5-Pym-	Ph-	BuO-	=CH-
1-649	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-650	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-651	t-Bu-	5-Pym-	Ph-	BnO-	=CH-
1-652	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-653	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-654	t-Bu-	5-Pym-	Ph-	Ph-	=CH-
1-655	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-656	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-657	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-	Me-	=CH-
1-658	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-	Me-	=CH-

39

40

1-659	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
1-660	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
1-661	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
1-662	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
1-663	t-Bu-	3-Pyzn-	Ph-	BuO-	=CH-
1-664	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
1-665	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
1-666	t-Bu-	3-Pyzn-	Ph-	BnO-	=CH-
1-667	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
1-668	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
1-669	t-Bu-	3-Pyzn-	Ph-	Ph-	=CH-
1-670	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
1-671	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-
1-672	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=N-
1-673	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	H-	=N-
1-674	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=N-
1-675	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=N-
1-676	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	H-	=N-
1-677	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	H-	=N-
1-678	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=N-
1-679	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=N-
1-680	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
1-681	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Me-	=N-
1-682	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
1-683	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=N-
1-684	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
1-685	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=N-
1-686	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	Et-	=N-
1-687	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Et-	=N-
1-688	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-	Et-	=N-
1-689	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et-	=N-
1-690	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et-	=N-
1-691	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	Pr-	=N-
1-692	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pr-	=N-
1-693	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-	Pr-	=N-
1-694	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pr-	=N-
1-695	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pr-	=N-
1-696	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	i-Pr-	=N-
1-697	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-Pr-	=N-
1-699	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Pr-	=N-
1-700	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-Pr-	=N-
1-701	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	Bu-	=N-
1-702	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bu-	=N-
1-703	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-	Bu-	=N-
1-704	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=N-
1-705	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=N-
1-706	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-	i-Bu-	=N-
1-707	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-Bu-	=N-
1-708	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-	i-Bu-	=N-
1-709	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-Bu-	=N-

41

1-710	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-711	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-
1-712	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-713	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-
1-714	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-715	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-716	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-
1-717	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-718	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-
1-719	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-720	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-721	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-
1-722	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-723	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-
1-724	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-725	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-726	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-
1-727	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-728	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-
1-729	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-730	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-731	i-Pr-	3-Pyd-	Ph-
1-732	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-733	t-Pn-	3-Pyd-	Ph-
1-734	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-735	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-736	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-737	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-738	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-739	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-740	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-741	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-742	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-743	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-744	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-745	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-746	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-747	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-748	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-749	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-750	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-751	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-752	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-753	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-754	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-755	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-756	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-757	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-758	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-759	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-

42

i-Bu-	=N-
t-Bu-	=N-
t-Bu-	=N-
t-Bu-	=N-
t-Bu-	=N-
t-Bu-	=N-
Pn-	=N-
Pn-	=N-
Pn-	=N-
Pn-	=N-
Pn-	=N-
Pn-	=N-
Hx-	=N-
Hx-	=N-
Hx-	=N-
Hx-	=N-
Hx-	=N-
Hp-	=N-
Hp-	=N-
Hp-	=N-
Hp-	=N-
Hp-	=N-
Hp-	=N-
Oc-	=N-
Oc-	=N-
Oc-	=N-
Oc-	=N-
Oc-	=N-
MeO-	=N-
MeO-	=N-
MeO-	=N-
EtO-	=N-
EtO-	=N-
EtO-	=N-
PrO-	=N-
PrO-	=N-
PrO-	=N-
i-PrO-	=N-
i-PrO-	=N-
i-PrO-	=N-
BuO-	=N-
BuO-	=N-
BuO-	=N-
i-BuO-	=N-
i-BuO-	=N-
i-BuO-	=N-
t-BuO-	=N-
t-BuO-	=N-
t-BuO-	=N-
PnO-	=N-
PnO-	=N-
PnO-	=N-



43

44

1-760	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxO-	=N-
1-761	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxO-	=N-
1-762	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxO-	=N-
1-763	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HpO-	=N-
1-764	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HpO-	=N-
1-765	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HpO-	=N-
1-766	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcO-	=N-
1-767	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcO-	=N-
1-768	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcO-	=N-
1-769	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeS-	=N-
1-770	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeS-	=N-
1-771	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeS-	=N-
1-772	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	EtS-	=N-
1-773	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	EtS-	=N-
1-774	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	EtS-	=N-
1-775	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrS-	=N-
1-776	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrS-	=N-
1-777	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrS-	=N-
1-778	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-PrS-	=N-
1-779	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-PrS-	=N-
1-780	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-PrS-	=N-
1-781	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuS-	=N-
1-782	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuS-	=N-
1-783	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuS-	=N-
1-784	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	i-BuS-	=N-
1-785	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	i-BuS-	=N-
1-786	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	i-BuS-	=N-
1-787	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	t-BuS-	=N-
1-788	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	t-BuS-	=N-
1-789	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	t-BuS-	=N-
1-790	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnS-	=N-
1-791	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnS-	=N-
1-792	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnS-	=N-
1-793	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxS-	=N-
1-794	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxS-	=N-
1-795	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxS-	=N-
1-796	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcS-	=N-
1-797	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcS-	=N-
1-798	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcS-	=N-
1-799	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhO-	=N-
1-800	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhO-	=N-
1-801	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhO-	=N-
1-802	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhS-	=N-
1-803	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhS-	=N-
1-804	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhS-	=N-
1-805	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=N-
1-806	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=N-
1-807	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me <sub>2</sub> N-	=N-
1-808	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=N-
1-809	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=N-

45

46

1-810	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Et <sub>2</sub> N-	=N-
1-811	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pyr-	N-
1-812	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pyr-	=N-
1-813	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pyr-	=N-
1-815	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pip-	=N-
1-816	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pip-	=N-
1-817	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Mor-	=N-
1-818	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Mor-	=N-
1-819	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Mor-	=N-
1-820	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnO-	=N-
1-821	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=N-
1-822	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=N-
1-823	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnS-	=N-
1-824	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnS-	=N-
1-825	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnS-	=N-
1-826	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=N-
1-827	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bn-	=N-
1-828	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=N-
1-829	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=N-
1-830	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Bn-	=N-
1-831	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Bn-	=N-
1-832	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=N-
1-833	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=N-
1-834	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-835	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-836	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-837	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-838	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-839	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-840	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-841	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-842	H-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-843	H-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-844	Me-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-845	Me-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-846	Et-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-847	Et-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-848	Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-849	Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-850	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-851	i-Pr-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-852	i-Pr-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=N-
1-853	i-Pr-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=N-
1-854	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Ph-	=N-
1-855	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-856	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-857	t-Bu-	3-Pyd-	2,4-di-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-858	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=N-
1-859	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeS-Ph-	Ph-	=N-
1-860	t-Bu-	3-Pyd-	2-F-Ph-	Ph-	=N-

47				48	
1-861	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=N-
1-862	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-863	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-864	t-Pn-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	Ph-	=N-
1-865	t-Pn-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	Ph-	=N-
1-866	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-F-Ph-	=N-
1-867	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-F-Ph-	=N-
1-868	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-869	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-870	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-871	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-872	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-873	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-874	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-875	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Cl-Ph-	=N-
1-876	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Cl-Ph-	=N-
1-877	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-878	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-879	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-880	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-881	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-882	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-883	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-884	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Me-Ph-	=N-
1-885	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Me-Ph-	=N-
1-886	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-887	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-888	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-889	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-890	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-891	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-892	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-893	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	3-MeO-Ph-	=N-
1-894	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-MeO-Ph-	=N-
1-895	i-Pr-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-896	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-897	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-898	t-Bu-	3-Pyd-	2-CF <sub>3</sub> -Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-899	t-Bu-	3-Pyd-	2-Cl-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-900	t-Pn-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-901	t-Pn-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-902	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=N-
1-903	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=N-
1-904	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
1-905	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=N-
1-906	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-	Bn-	=N-
1-907	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=N-
1-908	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=N-
1-909	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-910	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-

1-911	t-Bu-	2-Pyd-	Ph-	Ph-	=N-
1-912	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-913	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-914	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-F-Ph-	=N-
1-915	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-F-Ph-	=N-
1-916	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-917	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-918	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Cl-Ph-	=N-
1-919	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Cl-Ph-	=N-
1-920	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-921	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-922	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Me-Ph-	=N-
1-923	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Me-Ph-	=N-
1-924	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-925	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-926	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	3-MeO-Ph-	=N-
1-927	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-MeO-Ph-	=N-
1-928	t-Bu-	2-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-929	t-Bu-	2-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-930	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=N-
1-931	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=N-
1-932	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
1-933	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=N-
1-934	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	Bn-	=N-
1-935	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=N-
1-936	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=N-
1-937	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-938	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
1-939	t-Bu-	4-Pyd-	Ph-	Ph-	=N-
1-940	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
1-941	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
1-942	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-F-Ph-	=N-
1-943	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-F-Ph-	=N-
1-944	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-945	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=N-
1-946	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Cl-Ph-	=N-
1-947	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Cl-Ph-	=N-
1-948	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-949	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
1-950	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-Me-Ph-	=N-
1-951	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-Me-Ph-	=N-
1-952	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-953	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
1-954	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	3-MeO-Ph-	=N-
1-955	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	3-MeO-Ph-	=N-
1-956	t-Bu-	4-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-957	t-Bu-	4-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
1-958	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	H-	=N-
1-960	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
1-961	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-	Me-	=N-

51

1-962	t-Bu-	2-Pyz-	Ph-
1-963	t-Bu-	2-Pyz-	2-Me-Ph-
1-964	t-Bu-	2-Pyz-	2-MeO-Ph-
1-965	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-
1-966	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-
1-967	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-
1-968	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-
1-969	t-Bu-	5-Pym-	Ph-
1-970	t-Bu-	5-Pym-	2-Me-Ph-
1-971	t-Bu-	5-Pym-	2-MeO-Ph-
1-972	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-
1-973	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-
1-974	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-
1-975	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-
1-976	t-Bu-	3-Pyzn-	Ph-
1-977	t-Bu-	3-Pyzn-	2-Me-Ph-
1-978	t-Bu-	3-Pyzn-	2-MeO-Ph-
1-979	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-980	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-981	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-
1-982	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-
1-983	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-
1-984	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-

52

Ph-	=N-
Ph-	=N-
Ph-	=N-
H-	=N-
H-	=N-
Me-	=N-
Me-	=N-
Ph-	=N-
Ph-	=N-
Ph-	=N-
H-	=N-
H-	=N-
Me-	=N-
Me-	=N-
Ph-	=N-
Ph-	=N-
Ph-	=N-
1-Np	=N-
1-Np	=N-
1-Np	=N-
2-Np	=N-
2-Np	=N-
2-Np	=N-

【 0 0 3 9 】

【表 2】

例示化合物 番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	X
2-1	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	H-	=CH-
2-2	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=CH-
2-3	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=CH-
2-4	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Me-	=CH-
2-5	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=CH-
2-6	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=CH-
2-7	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pr-	=CH-
2-8	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pr-	=CH-
2-9	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pr-	=CH-
2-10	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bu-	=CH-
2-11	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=CH-
2-12	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=CH-
2-13	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pn-	=CH-
2-14	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pn-	=CH-
2-15	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pn-	=CH-
2-16	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Hx-	=CH-
2-17	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hx-	=CH-
2-18	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hx-	=CH-
2-19	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Oc-	=CH-
2-20	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Oc-	=CH-
2-21	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Oc-	=CH-

53				54	
2-22	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeO-	=CH-
2-23	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeO-	=CH-
2-24	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeO-	=CH-
2-25	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrO-	=CH-
2-26	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrO-	=CH-
2-27	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrO-	=CH-
2-28	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuO-	=CH-
2-29	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=CH-
2-30	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=CH-
2-31	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnO-	=CH-
2-32	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnO-	=CH-
2-33	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnO-	=CH-
2-34	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxO-	=CH-
2-35	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxO-	=CH-
2-36	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxO-	=CH-
2-37	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcO-	=CH-
2-38	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcO-	=CH-
2-39	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcO-	=CH-
2-40	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeS-	=CH-
2-41	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeS-	=CH-
2-42	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeS-	=CH-
2-43	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrS-	=CH-
2-44	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrS-	=CH-
2-45	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrS-	=CH-
2-46	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuS-	=CH-
2-47	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuS-	=CH-
2-48	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuS-	=CH-
2-49	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnS-	=CH-
2-50	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnS-	=CH-
2-51	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnS-	=CH-
2-52	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxS-	=CH-
2-53	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxS-	=CH-
2-54	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxS-	=CH-
2-56	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcS-	=CH-
2-57	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcS-	=CH-
2-58	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bn-	=CH-
2-59	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=CH-
2-60	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=CH-
2-61	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
2-62	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
2-63	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=CH-
2-64	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnO-	=CH-
2-65	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=CH-
2-66	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=CH-
2-67	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnS-	=CH-
2-68	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnS-	=CH-
2-69	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnS-	=CH-
2-70	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Ph-	=CH-
2-71	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=CH-
2-72	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=CH-

55				56	
2-73	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-F-Ph-	=CH-
2-74	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
2-75	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=CH-
2-76	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
2-77	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
2-78	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=CH-
2-79	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
2-80	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
2-81	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=CH-
2-82	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
2-83	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
2-84	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=CH-
2-85	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhO-	=CH-
2-86	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhO-	=CH-
2-87	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhO-	=CH-
2-88	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhS-	=CH-
2-89	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhS-	=CH-
2-90	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhS-	=CH-
2-91	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Mez N-	=CH-
2-92	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Mez N-	=CH-
2-93	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Mez N-	=CH-
2-94	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pyr-	=CH-
2-95	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pyr-	=CH-
2-96	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pyr-	=CH-
2-97	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pip-	=CH-
2-98	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pip-	=CH-
2-99	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pip-	=CH-
2-100	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	H-	=N-
2-101	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	H-	=N-
2-102	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	H-	=N-
2-103	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Me-	=N-
2-104	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Me-	=N-
2-105	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Me-	=N-
2-106	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pr-	=N-
2-107	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pr-	=N-
2-108	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pr-	=N-
2-109	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bu-	=N-
2-110	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bu-	=N-
2-111	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bu-	=N-
2-112	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pn-	=N-
2-113	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pn-	=N-
2-114	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pn-	=N-
2-115	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Hx-	=N-
2-116	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Hx-	=N-
2-117	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Hx-	=N-
2-118	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Oc-	=N-
2-119	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Oc-	=N-
2-120	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Oc-	=N-
2-121	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeO-	=N-
2-122	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeO-	=N-

57

58

2-123	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeO-	=N-
2-124	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrO-	=N-
2-125	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrO-	=N-
2-126	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrO-	=N-
2-127	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuO-	=N-
2-128	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuO-	=N-
2-129	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuO-	=N-
2-130	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnO-	=N-
2-131	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnO-	=N-
2-132	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnO-	=N-
2-133	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxO-	=N-
2-134	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxO-	=N-
2-135	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxO-	=N-
2-136	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcO-	=N-
2-137	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcO-	=N-
2-138	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcO-	=N-
2-139	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	MeS-	=N-
2-140	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	MeS-	=N-
2-141	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	MeS-	=N-
2-142	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PrS-	=N-
2-143	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PrS-	=N-
2-144	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PrS-	=N-
2-145	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BuS-	=N-
2-146	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BuS-	=N-
2-147	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BuS-	=N-
2-148	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PnS-	=N-
2-149	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PnS-	=N-
2-150	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PnS-	=N-
2-151	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	HxS-	=N-
2-152	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	HxS-	=N-
2-153	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	HxS-	=N-
2-154	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	OcS-	=N-
2-155	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	OcS-	=N-
2-156	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	OcS-	=N-
2-157	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Bn-	=N-
2-158	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Bn-	=N-
2-159	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Bn-	=N-
2-160	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
2-161	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
2-162	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	=N-
2-163	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnO-	=N-
2-164	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnO-	=N-
2-165	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnO-	=N-
2-166	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	BnS-	=N-
2-167	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	BnS-	=N-
2-168	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	BnS-	=N-
2-169	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Ph-	=N-
2-170	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Ph-	=N-
2-171	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Ph-	=N-
2-172	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-F-Ph-	=N-



59

60

2-173	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-F-Ph-	=N-
2-174	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-F-Ph-	=N-
2-175	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
2-176	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
2-177	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Cl-Ph-	=N-
2-178	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-Me-Ph-	=N-
2-179	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
2-180	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-Me-Ph-	=N-
2-181	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
2-182	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
2-183	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	4-MeO-Ph-	=N-
2-184	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhO-	=N-
2-185	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhO-	=N-
2-186	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhO-	=N-
2-187	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	PhS-	=N-
2-188	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	PhS-	=N-
2-189	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	PhS-	=N-
2-190	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Mez N-	=N-
2-191	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Mez N-	=N-
2-192	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Mez N-	=N-
2-193	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pyr-	=N-
2-194	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pyr-	=N-
2-195	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pyr-	=N-
2-196	t-Bu-	3-Pyd-	Ph-	Pip-	=N-
2-197	t-Bu-	3-Pyd-	2-Me-Ph-	Pip-	=N-
2-198	t-Bu-	3-Pyd-	2-MeO-Ph-	Pip-	=N-

【0040】上記表において、略号は以下の基を示す。

Bn : ベンジル  
 Bu : ブチル  
 Et : エチル  
 Hp : ヘプチル  
 Hx : ヘキシル  
 Me : メチル  
 Mor : モルホリノ  
 Np : ナフチル  
 Oc : オクチル  
 Ph : フェニル  
 Pip : ピペリジノ  
 Pr : プロピル  
 Pyd : ビリジル  
 Pym : ビリミジニル  
 Pyr : ピロリジノニル  
 Pyz : ピラジニル  
 Pyzn : ピリダジニル。

【0041】上記表において、

好適には、化合物番号 1-20、1-23、1-24、  
 1-29、1-31、1-32、1-36、1-39、  
 1-42、1-48、1-51、1-54、1-60、  
 1-63、1-66、1-72、1-75、1-78、

1-84、1-87、1-90、1-96、1-99、  
 1-102、1-108、1-111、1-114、1-  
 30 120、1-123、1-126、1-132、1-  
 135、1-138、1-144、1-147、1-1  
 50、1-156、1-158、1-159、1-16  
 5、1-167、1-168、1-172、1-17  
 4、1-175、1-179、1-180、1-18  
 1、1-183、1-192、1-193、1-19  
 5、1-196、1-197、1-203、1-20  
 4、1-206、1-207、1-208、1-20  
 9、1-210、1-212、1-213、1-21  
 4、1-216、1-218、1-219、1-22  
 40 3、1-225、1-226、1-230、1-23  
 2、1-233、1-237、1-240、1-24  
 1、1-245、1-246、1-247、1-24  
 9、1-250、1-251、1-253、1-25  
 4、1-255、1-257、1-258、1-25  
 9、1-261、1-262、1-263、1-26  
 5、1-266、1-267、1-269、1-27  
 0、1-271、1-273、1-274、1-27  
 5、1-277、1-278、1-279、1-28  
 1、1-282、1-283、1-285、1-28  
 50 6、1-287、1-289、1-290、1-29

61

1、1-293、1-294、1-295、1-29  
 7、1-299、1-300、1-306、1-30  
 8、1-309、1-315、1-324、1-32  
 5、1-328、1-329、1-335、1-33  
 6、1-360、1-361、1-367、1-36  
 8、1-369、1-386、1-387、1-39  
 0、1-391、1-392、1-398、1-39  
 9、1-400、1-441、1-442、1-44  
 3、1-449、1-450、1-451、1-45  
 6、1-457、1-458、1-465、1-46  
 6、1-467、1-474、1-475、1-47  
 6、1-486、1-487、1-488、1-49  
 1、1-492、1-493、1-516、1-51  
 7、1-518、1-521、1-522、1-52  
 3、1-558、1-559、1-560、1-56  
 3、1-564、1-565、1-587、1-58  
 8、1-589、1-593、1-594、1-59  
 5、1-681、1-682、1-683、1-68  
 7、1-689、1-690、1-692、1-69  
 4、1-695、1-697、1-699、1-70  
 0、1-702、1-704、1-705、1-70  
 7、1-709、1-710、1-712、1-71  
 4、1-715、1-717、1-719、1-72  
 0、1-722、1-724、1-725、1-72  
 7、1-729、1-730、1-732、1-73  
 4、1-735、1-736、1-737、1-73  
 8、1-739、1-740、1-741、1-74  
 2、1-743、1-744、1-745、1-74  
 6、1-747、1-748、1-749、1-75  
 0、1-751、1-752、1-753、1-75  
 4、1-755、1-756、1-757、1-75  
 8、1-759、1-760、1-761、1-76  
 2、1-763、1-764、1-765、1-76  
 6、1-767、1-768、1-769、1-77  
 0、1-771、1-772、1-773、1-77  
 4、1-775、1-776、1-777、1-77  
 8、1-779、1-780、1-781、1-78  
 2、1-783、1-784、1-785、1-78  
 6、1-787、1-788、1-789、1-79  
 0、1-791、1-792、1-793、1-79  
 4、1-795、1-796、1-797、1-79  
 8、1-799、1-800、1-801、1-80  
 2、1-803、1-804、1-805、1-80  
 6、1-807、1-808、1-809、1-81  
 0、1-811、1-812、1-813、1-81  
 4、1-815、1-816、1-817、1-81  
 8、1-819、1-820、1-821、1-82  
 2、1-823、1-824、1-825、1-82  
 6、1-827、1-828、1-829、1-83  
 2、1-833、1-850、1-851、1-85

62

4、1-855、1-856、1-862、1-86  
 3、1-906、1-907、1-908、1-91  
 1、1-912、1-913、1-934、1-93  
 5、1-936、1-939、1-940、1-94  
 1、2-7、2-8、2-9、2-10、2-11、2  
 -12、2-13、2-14、2-15、2-16、2  
 -17、2-18、2-25、2-26、2-27、2  
 -28、2-29、2-30、2-31、2-32、2  
 -33、2-34、2-35、2-36、2-43、2  
 -44、2-45、2-46、2-47、2-48、2  
 -49、2-50、2-51、2-52、2-53、2  
 -54、2-58、2-59、2-60、2-64、2  
 -65、2-66、2-67、2-68、2-69、2  
 -70、2-71、2-72、2-85、2-86、2  
 -87、2-88、2-89、2-90、2-106、  
 2-107、2-108、2-109、2-110、2  
 -111、2-112、2-113、2-114、2-  
 115、2-116、2-117、2-124、2-1  
 25、2-126、2-127、2-128、2-12  
 9、2-130、2-131、2-132、2-13  
 3、2-134、2-135、2-142、2-14  
 3、2-144、2-145、2-146、2-14  
 7、2-148、2-149、2-150、2-15  
 1、2-152、2-153、2-157、2-15  
 8、2-159、2-163、2-164、2-16  
 5、2-166、2-167、2-168、2-16  
 9、2-170、2-171、2-184、2-18  
 5、2-186、2-187、2-188及び2-18  
 9の化合物をあげることができ、  
 更に好適には、化合物番号1-36、1-39、1-4  
 2、1-48、1-51、1-54、1-60、1-6  
 3、1-66、1-72、1-75、1-78、1-8  
 4、1-87、1-90、1-96、1-99、1-1  
 02、1-108、1-111、1-114、1-12  
 0、1-123、1-126、1-172、1-17  
 4、1-175、1-179、1-180、1-18  
 1、1-183、1-196、1-197、1-20  
 8、1-209、1-210、1-212、1-21  
 3、1-214、1-216、1-218、1-21  
 9、1-223、1-225、1-226、1-25  
 3、1-254、1-255、1-257、1-25  
 8、1-259、1-261、1-262、1-26  
 3、1-265、1-266、1-267、1-26  
 9、1-270、1-271、1-273、1-27  
 4、1-275、1-277、1-278、1-27  
 9、1-289、1-290、1-291、1-29  
 3、1-294、1-295、1-297、1-29  
 9、1-300、1-315、1-328、1-32  
 9、1-367、1-368、1-369、1-39  
 0、1-391、1-392、1-441、1-44

2、1-443、1-456、1-457、1-45  
 8、1-465、1-466、1-467、1-47  
 5、1-692、1-694、1-695、1-69  
 7、1-699、1-700、1-702、1-70  
 4、1-705、1-707、1-709、1-71  
 0、1-712、1-714、1-715、1-71  
 7、1-719、1-720、1-722、1-72  
 4、1-725、1-742、1-743、1-74  
 4、1-745、1-746、1-747、1-74  
 8、1-749、1-750、1-751、1-75  
 2、1-753、1-754、1-755、1-75  
 6、1-757、1-758、1-759、1-76  
 0、1-761、1-762、1-775、1-77  
 6、1-777、1-778、1-779、1-78  
 0、1-781、1-782、1-783、1-78  
 4、1-785、1-786、1-787、1-78  
 8、1-789、1-790、1-791、1-79  
 2、1-793、1-794、1-795、1-79  
 9、1-800、1-801、1-802、1-80  
 3、1-804、1-805、1-806、1-80  
 7、1-811、1-812、1-813、1-81  
 4、1-815、1-816、1-820、1-82  
 1、1-822、1-823、1-824、1-82  
 5、1-827、1-828、1-829、1-85  
 4、1-855、1-856、2-7、2-8、2-  
 9、2-10、2-11、2-12、2-13、2-1  
 4、2-15、2-25、2-26、2-27、2-2  
 8、2-29、2-30、2-31、2-32、2-3  
 3、2-43、2-44、2-45、2-46、2-4  
 7、2-48、2-49、2-50、2-51、2-5  
 8、2-59、2-60、2-64、2-65、2-6  
 6、2-67、2-68、2-69、2-70、2-7  
 1、2-72、2-85、2-86、2-87、2-8  
 8、2-89、2-90、2-106、2-107、2-  
 108、2-109、2-110、2-111、2-  
 112、2-113、2-114、2-124、2-1  
 25、2-126、2-127、2-128、2-12  
 9、2-130、2-131、2-132、2-14  
 2、2-143、2-144、2-145、2-14  
 6、2-147、2-148、2-149、2-15  
 0、2-157、2-158、2-159、2-16  
 3、2-164、2-165、2-166、2-16  
 7、2-168、2-169、2-170、2-17  
 1、2-184、2-185、2-186、2-18  
 7、2-188及び2-189の化合物をあげることが  
 でき、  
 更により好適には、化合物番号1-48、1-51、1-  
 54、1-72、1-75、1-78、1-108、  
 1-111、1-114、1-120、1-123、1-  
 126、1-172、1-174、1-175、1-

183、1-196、1-197、1-216、1-2  
 18、1-219、1-223、1-225、1-22  
 6、1-253、1-254、1-255、1-26  
 1、1-262、1-263、1-273、1-27  
 4、1-275、1-277、1-278、1-27  
 9、1-315、1-328、1-329、1-39  
 0、1-391、1-392、1-475、1-69  
 2、1-694、1-695、1-702、1-70  
 4、1-705、1-717、1-719、1-72  
 10 0、1-722、1-724、1-725、1-74  
 2、1-743、1-744、1-748、1-74  
 9、1-750、1-757、1-758、1-75  
 9、1-760、1-761、1-762、1-77  
 5、1-776、1-777、1-781、1-78  
 2、1-783、1-790、1-791、1-79  
 2、1-793、1-794、1-795、1-82  
 0、1-821、1-822、1-823、1-82  
 4、1-825、1-827、1-828、1-82  
 9、1-854、1-855、1-856、2-10、  
 20 2-11、2-12、2-28、2-29、2-30、  
 2-46、2-47、2-48、2-70、2-71、  
 2-72、2-109、2-110、2-111、2-  
 127、2-128、2-129、2-145、2-1  
 46、2-147、2-169、2-170及び2-1  
 71の化合物をあげることができ、  
 特に好適には、化合物番号1-196 : N- [4-ブトキシ  
 -2- (2-メチルフェニル) フェニル] -N' -  
 [2, 2-ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル]  
 ウレア、  
 30 化合物番号1-197 : N- [4-ブトキシ-2- (2-メ  
 トキシフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-ジメチ  
 ル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、  
 化合物番号1-218 : N- [4-ペンチルオキシ-2-  
 (2-メチルフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-  
 ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、  
 化合物番号1-219 : N- [4-ペンチルオキシ-2-  
 (2-メトキシフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-  
 ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、  
 化合物番号1-225 : N- [4-ヘキシルオキシ-2-  
 40 (2-メチルフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-  
 ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、  
 化合物番号1-226 : N- [4-ヘキシルオキシ-2-  
 (2-メトキシフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-  
 ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、  
 化合物番号1-328 : N- [4-ベンジルオキシ-2-  
 (2-メチルフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-  
 ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、  
 化合物番号1-329 : N- [4-ベンジルオキシ-2-  
 (2-メトキシフェニル) フェニル] -N' - [2, 2-  
 50 ジメチル-1- (3-ピリジル) プロピル] ウレア、

化合物番号1-391 : N-[2-(2-メチルフェニル)-4-ビフェニル-1-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

化合物番号1-392 : N-[2-(2-メトキシフェニル)-4-ビフェニル-1-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

化合物番号1-475 : N-[2-(2-メチルフェニル)-4-モルホリノフェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

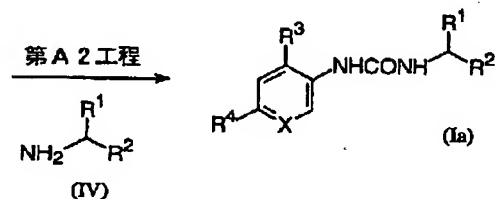
化合物番号1-749 : N-[6-ブトキシ-4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

化合物番号1-750 : N-[6-ブトキシ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

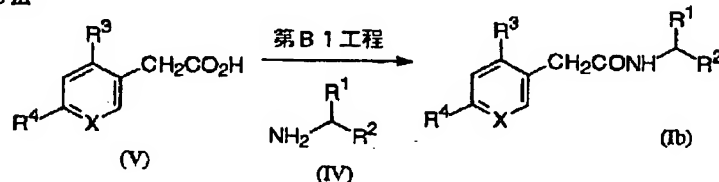
化合物番号1-758 : N-[4-(2-メチルフェニル)-6-ペンチルオキシピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

化合物番号1-759 : N-[4-(2-メトキシフェニル)-6-ペンチルオキシピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

A法



B法



【0044】上記式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びXは、前述したものと同意義を示す。

A法は、化合物(I)において、Yがイミノ基である化合物(Ia)を製造する方法である。

第A1工程は、一般式(III)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中、塩基存在下又は不存在下、一般

ル]ウレア、

化合物番号1-761 : N-[6-ヘキシルオキシ-4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

化合物番号1-762 : N-[6-ヘキシルオキシ-4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、

化合物番号1-855 : N-[4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア、及び

化合物番号1-856 : N-[4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア

の化合物をあげることができる。

【0042】

【発明の実施の形態】本発明の一般式(I)を有する化合物は、以下の方法に従って容易に製造される。

【0043】

【化4】

式(II)を有するカルボン酸化合物、その酸ハライド類又はその酸とハロゲン酸C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルエステルから得られる混合酸無水物をアジド化剤と反応させ、次いで、得られた酸アジド化合物を加熱することにより達成される。

【0045】使用されるアジド化剤は、例えば、ジメチ

ルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルアジド、ジブチルホスホリルアジドのようなジC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルホスホリルアジド；ジフェニルホスホリルアジド、ジトリルホスホリルアジドのようなジC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールホスホリルアジド；アジ化水素；アジ化ナトリウム、アジ化カリウムのようなアルカリ金属アジド；又はトリメチルシリルアジド、トリエチルシリルアジド、トリ $\iota$ -ブチルシリルアジドのようなトリC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシリルアジドであり得、好適には、ジC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールホスホリルアジド又はアルカリ金属アジドであり、特に好適には、ジフェニルホスホリルアジド又はアジ化ナトリウムである。

【0046】ジC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルホスホリルアジド又はジC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールホスホリルアジドは、塩基の存在下、カルボン酸化合物(II)と反応でき、アジ化水素は、塩基の存在下、カルボン酸化合物(II)の酸ハライド類（例えば、酸クロリド、酸ブロミド又は酸ヨーダイド、好適には、酸クロリド）又はカルボン酸化合物(II)とハロゲノギ酸C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルエステル（例えば、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、ブロムギ酸エチル、クロルギ酸プロピル、クロルギ酸ブチル、クロルギ酸イソブチル、ブロムギ酸イソブチル又はクロルギ酸ヘキシル、好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル）から得られる混合酸無水物と反応でき、アルカリ金属アジド又はトリC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルシリルアジドは、カルボン酸化合物(II)の酸ハライド類又はカルボン酸化合物(II)とハロゲノギ酸C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルエステルから得られる混合酸無水物と反応できる。上記反応に用いるカルボン酸化合物(II)の酸ハライド類及びカルボン酸化合物(II)とハロゲノギ酸C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルエステルから得られる混合酸無水物は、後述するB法第B1工程で述べる方法によって製造できる。

【0047】使用される塩基は、例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム $\iota$ -ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；又はトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類であり得、ホスホリルアジド類を反応させる場合は、好適には、有機アミン類であり、さらに好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン又はピリジンであり、アジ化水素を反応させる場合は、好適には、アルカリ金属水酸化物又はアルカリ金属炭酸塩であり、さらに好適には、水酸化ナトリウム又は又は水酸化カリウムである。使用される溶剤は、原料化

合物を溶解させ、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類；ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；アセトニトリルのようなニトリル類；N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；又はこれらの混合溶剤であり得、ホスホリルアジド類を反応させる場合は、好適には、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、アジ化水素又はアルカリ金属アジドを反応させる場合は、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類又はアミド類であり、トリアルキルシリルアジド類を反応させる場合は、好適には、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類であり、さらに好適には、炭化水素類又はエーテル類である。反応温度は、原料化合物、アジド化剤、溶剤の種類等により異なるが、通常-10℃乃至100℃であり、好適には、0℃乃至50℃である。反応時間は、原料化合物、アジド化剤、反応温度の種類等により異なるが、通常30分間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至6時間である。

【0048】得られた酸アジド化合物を加熱する反応は、好適には、不活性溶剤中で行われ、使用される不活性溶剤は、上記の溶剤と同様であり、好適には、芳香族炭化水素類又はアミド類であり、更に好適には、芳香族炭化水素類である。反応温度は、溶剤の種類等により異なるが、通常50℃乃至150℃であり、好適には、70℃乃至140℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、通常30分間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至6時間である。

【0049】反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、溶剤を減圧留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等によりさらに精製することができる。また、反応液中に得られた目的化合物をそのまま次の工程に用いることもできる。

【0050】第A2工程は、化合物(Ia)を製造する工程で、不活性溶剤中、一般式(IV)を有するアミン化合物と反応させることにより達成される。使用される不活性溶剤は、第A1工程の溶剤と同様であり、好適には、芳香族炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はアミド類である。反応温度は、溶剤の種類等により異なるが、通常0℃乃至150℃であり、好適には、20℃乃至100℃である。

反応時間は、反応温度等により異なるが、通常30分間乃至10時間であり、好適には、1時間乃至6時間であ

る。

【0051】反応終了後、本工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0052】B法は、化合物(I)において、Yがメチレン基である化合物(Ib)を製造する方法である。

第B1工程は、化合物(Ib)を製造する工程で、不活性溶剤中、一般式(V)を有する化合物又はその反応性誘導体(例えば、酸ハライド類、混合酸無水物又は活性エステル類)と化合物(IV)又はその酸付加塩(例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩のような鉱酸塩)を反応させることにより達成され、例えば、酸ハライド法、混合酸無水物法、活性エステル法又は縮合法によって行われる。

【0053】酸ハライド法は、不溶性溶剤中、化合物(V)をハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、オキザリルクロリド、五塩化リン等)と反応させ、酸ハライドを製造し、その酸ハライドと化合物(IV)またはその酸付加塩を不活性溶剤中、塩基の存在下または非存在下、反応させることにより達成される。使用される塩基は、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩；重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩；又はトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類であり得、好適には、有機アミンである。

【0054】使用される不活性溶剤は、原料化合物を溶解させ、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類；ジクロルメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロルエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；又はアセトン、2-ブタノンのようなケトン類であり得、好適には、炭化水素類、ハロゲン化炭化水素類又はエーテル類である。反応温度は、原料化合物(V)、(IV)および溶媒の種類等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物(V)との反応および酸ハライドと化合物(IV)との反応とも、通常-20℃乃至150℃であり、好適には、ハロゲン化剤と化合物(V)との反応では、-10℃乃至50℃であり、酸ハライドと化合物(IV)との反応では、0℃乃至100℃である。反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応とも、通常15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)である。

【0055】混合酸無水物法は、ハロゲノギ酸C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル又はハロゲノギ酸C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールと化合物(V)を反応させ、混合酸無水物を製造し、その混合酸無水物と化合物(IV)またはその酸付加塩を反応させることにより達成される。混合酸無水物を製造する反応は、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル、クロルギ酸ヘキシルのようなハロゲノギ酸C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(好適には、クロルギ酸エチル又はクロルギ酸イソブチル)又はクロルギ酸フェニル、ブロムギ酸フェニル、クロルギ酸トリル、クロルギ酸ナフチルのようなハロゲノギ酸C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール(好適には、クロルギ酸フェニル)と化合物(V)を反応させることにより行われ、好適には、不活性溶剤中、塩基の存在下に行われる。

【0056】使用される塩基および不活性溶剤は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、原料化合物(V)および溶媒の種類等により異なるが、通常-20℃乃至50℃(好適には、0℃乃至30℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)である。

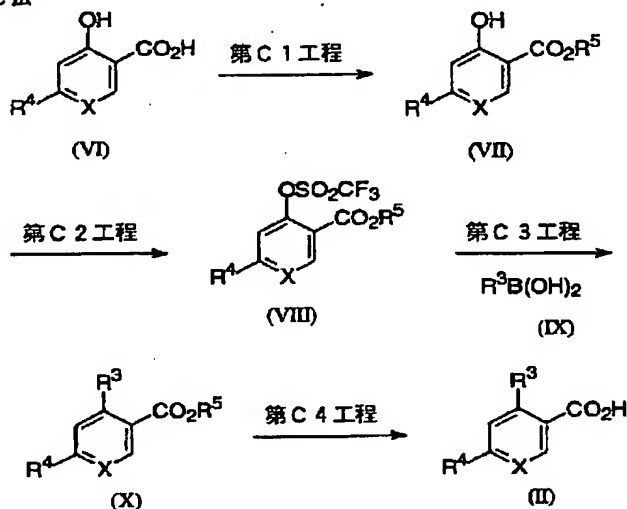
【0057】混合酸無水物と化合物(IV)又はその酸付加塩との反応は、好適には、不活性溶剤中で、塩基の存在下又は非存在下で行われ、使用される塩基および不活性溶剤は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、原料化合物(IV)及び溶媒の種類等により異なるが、通常-20℃乃至100℃(好適には、-10℃乃至50℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、通常15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)である。

【0058】活性エステル法は、縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール等)の存在下、化合物(V)を活性エステル化剤(例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、N-ヒドロキシベンゾトリアゾールのようなN-ヒドロキシ化合物等)と反応させ、活性エステルを製造し、この活性エステルと化合物(IV)又はその酸付加塩を反応させることにより達成される。活性エステルを製造する反応は、好適には、不活性溶剤中に行われ、使用される不活性溶剤は、上記の酸ハライド法で使用されるものと同様である。反応温度は、原料化合物(V)、(IV)および溶媒の種類等により異なるが、活性エステル化反応では、通常-20℃乃至50℃(好適には、-10℃乃至30℃)であり、活性エステル化合物と化合物(IV)との反応では、-20℃乃至50℃(好適には、-10℃乃至30℃)であり、反応時間は、反応温度等により異なるが、両反応とも、通常15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至16時間)である。

【0059】縮合法は、縮合剤[例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(N, N-ジメチルアミノ)

ロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩のようなカルボジイミド類; ジメチルシアノリン酸、ジエチルシアノリン酸、ジヘキシルシアノリン酸のような  $C_1 - C_6$  アルキルシアノリン酸; ジフェニルホスホリルアジド、ジ(p-ニトロフェニル)ホスホリルアジド、ジナフチルホスホリルアジドのような  $C_6 - C_{10}$  アリールホスホリルアジド; 又はカルボニルジイミダゾール、好適には、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(N,N-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、ジエチルシアノリン酸、ジフェニルホスホリルアジド又はカルボニルジイミダゾール] の存在下、化合物(V)と化合物(IV)又はその酸付加塩を直接反応させることにより行われる。本反応は、前記の活性エステル

C法



30

【0062】

【化6】

を製造する反応と同様に行われる。反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、適宜不溶物をロ別した後、析出してくる結晶を濾取すること又は適宜不溶物をロ別し、適宜、中和し、溶剤を留去した後、水を加え、酢酸エチルのような水不混合性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要な場合は常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0060】本発明の原料化合物(II)、(IV)及び(V)は、以下の方法に従って容易に製造される。

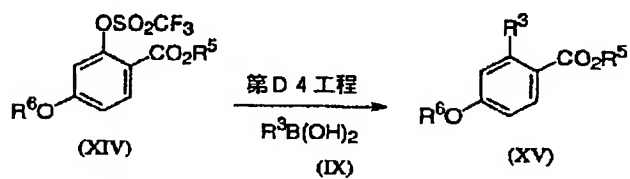
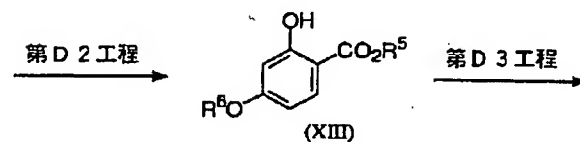
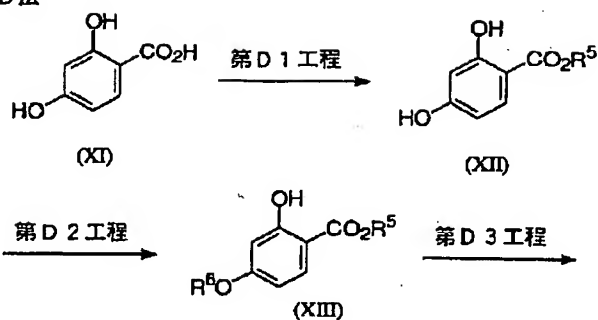
【0061】

【化5】

73

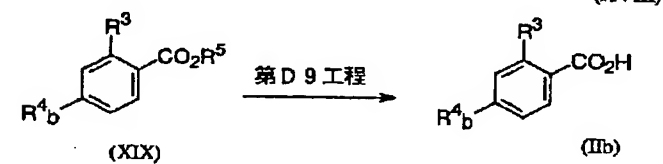
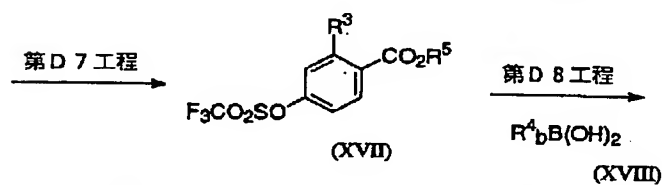
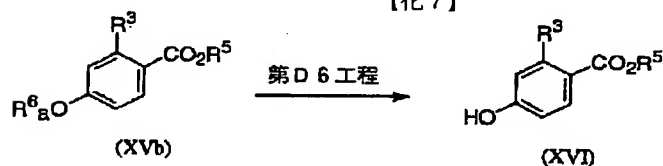
74

D法



【0063】

【化7】



【0064】

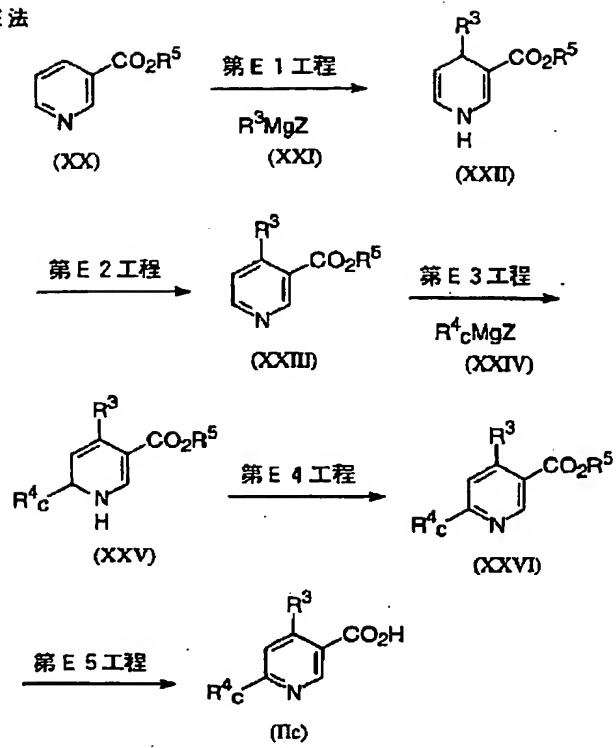
40 【化8】



75

76

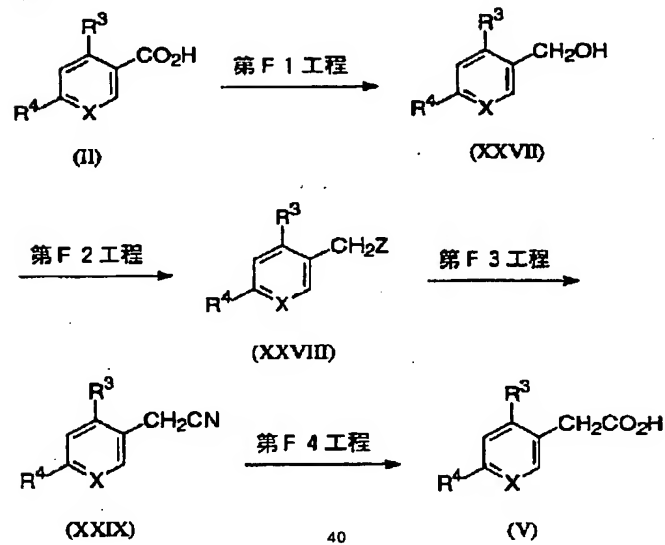
E 法



【0065】

【化9】

F 法



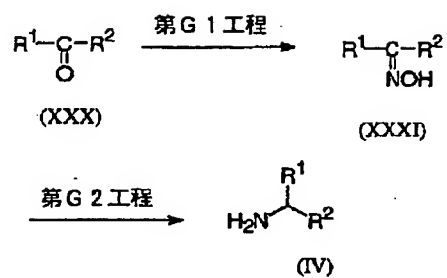
【0066】

【化10】

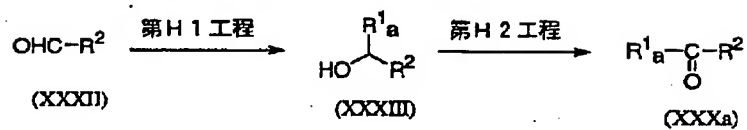
77

78

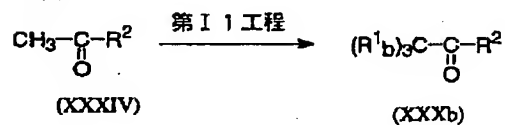
G法



H法



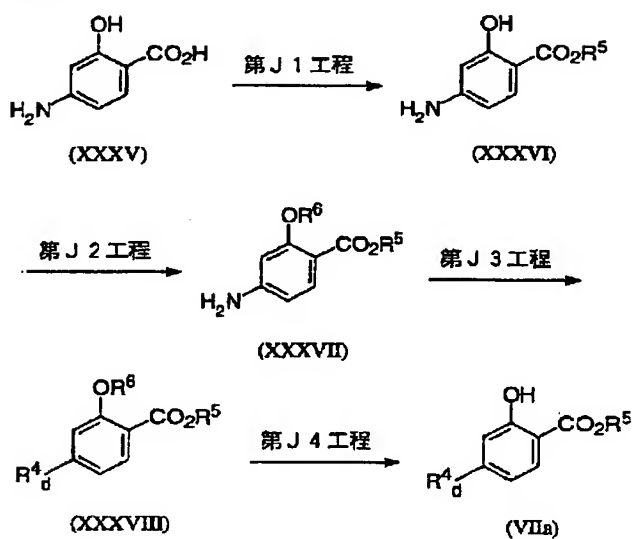
I法



【0067】

【化11】

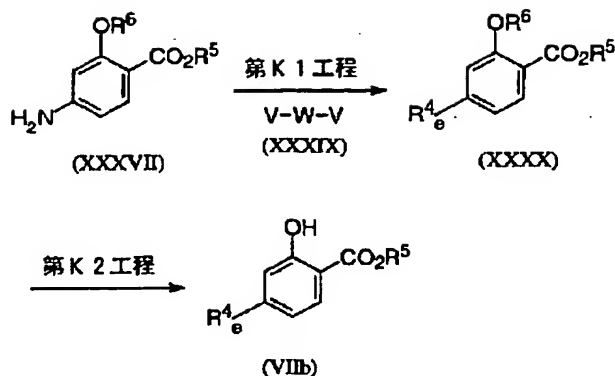
J法



【0068】

40 【化12】

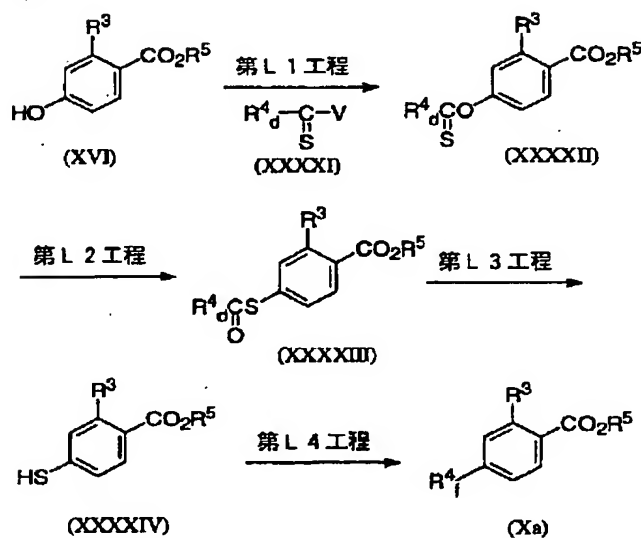
## K 法



【0069】

【化13】

## L 法



【0070】上記式中、 $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^4$  及び X は、前述したものと同意義を示し、 $\text{R}^{1a}$ は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_8$  アルキル基を示し、 $\text{R}^{1b}$ は、メチル又はエチル基を示し、 $\text{R}^{1a}$ は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_8$  アルコキシ基又は  $\text{C}_7$  -  $\text{C}_{12}$  アラルキルオキシ基を示し、 $\text{R}^{1b}$ は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_6$  -  $\text{C}_{10}$  アリール基を示し、 $\text{R}^{1c}$ は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_8$  アルキル基、 $\text{C}_6$  -  $\text{C}_{10}$  アリール基又は  $\text{C}_7$  -  $\text{C}_{12}$  アラルキル基を示し、 $\text{R}^{1d}$ は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$  アルキルアミノ基を示し、 $\text{R}^{1e}$ は、 $\text{R}^1$  における酸素若しくは硫黄原子を含んでもよい3乃至6員環状アミノ基（該基は窒素原子を介してベンゼン環と結合する）を示し、 $\text{R}^{1f}$ は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_8$  アルキルチオ基を示し、 $\text{R}^5$  は、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_6$  アルキル基又は  $\text{C}_7$  -  $\text{C}_{12}$  アラルキル基（好適には、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$  アルキル基又は  $\text{C}_7$  -  $\text{C}_8$  アラルキル基、更に好適には、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$  アルキル基又はベンジル基、特に好適には、メチル又はエチル基）を示し、 $\text{R}^6$  は、 $\text{R}^1$  における  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_8$  アルコキシ基の  $\text{C}_1$  -  $\text{C}_8$  アルキル部分、 $\text{R}^4$  における  $\text{C}_7$  -  $\text{C}_{12}$  アラルキルオキシ基の  $\text{C}$

$\text{C}_7$  -  $\text{C}_{12}$  アラルキル部分又は水酸基の保護基を示し、 $\text{R}^{6a}$ は、 $\text{R}^6$  における置換されていてもよいベンジル基又は水酸基の保護基を示し、Vは脱離基を示し、Wは酸素若しくは硫黄原子を含んでもよい  $\text{C}_2$  -  $\text{C}_5$  アルキレン基を示し、Zはハロゲン原子（好適には、塩素又は臭素原子）を示す。

【0071】 $\text{R}^6$  の水酸基の保護基は、例えば、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、4-メトキシテトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルのような環状エーテル若しくはチオエーテル基、メトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基（該置換基は、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$  アルキル、ハロゲン、 $\text{C}_1$  -  $\text{C}_4$  アルコキシ又はニトロであり、好適には、メチル、クロル、メトキシ又はニトロであり、特に好適には、p-クロロ又はp-メトキシである。）であり得、好適には、テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-クロルベンジルオキシカルボニル基又はp-メトキシベンジルオキシカルボニル基であり、特に好適

には、ベンジルオキシカルボニル基である。又は、 $R^6$  の  $R^4$  における  $C_7 - C_{12}$  アラルキルオキシ基の  $C_7 - C_{12}$  アラルキル部分のうち、置換されていてもよいベンジル部分（該置換基は、 $C_1 - C_4$  アルキル、ハロゲン、 $C_1 - C_4$  アルコキシ又はニトロであり、好適には、メチル、クロル、メトキシ又はニトロであり、特に好適には、 $p$ -クロロ又は  $p$ -メトキシである。）は、水酸基の保護基となり得、好適には、ベンジル基、 $p$ -クロルベンジル基又は  $p$ -メトキシベンジル基であり、特に好適には、ベンジル基である。

【0072】Vの「脱離基」は、通常、求核性残基として脱離する基であれば特に限定はないが、例えば、塩素原子、臭素原子又は酸素原子のようなハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、プロパンスルホニルオキシ基又はブタンスルホニルオキシ基のような  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニルオキシ基；トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基、3, 3, 3-トリプロプロパンスルホニルオキシ基又は、4, 4, 4-トリフルオロブタンスルホニルオキシ基のような、ハロゲン  $C_1 - C_4$  アルカンスルホニルオキシ基；或はベンゼンスルホニルオキシ基、 $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシ基、 $\beta$ -ナフチルスルホニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基、4- $t$ -ブチルベンゼンスルホニルオキシ基、メシチレンスルホニルオキシ基又は6-エチル- $\alpha$ -ナフチルスルホニルオキシ基のような、 $C_1 - C_4$  アルキルを1乃至3個有してもよい  $C_6 - C_{10}$  アリールスルホニルオキシ基であり得、好適には、ハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基、エタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、2, 2, 2-トリクロロエタンスルホニルオキシ基；ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、更に好適には、塩素原子、臭素原子、酸素原子、メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、 $p$ -トルエンスルホニルオキシ基又はメシチレンスルホニルオキシ基であり、特に好適には、塩素原子、臭素原子、酸素原子、メタンスルホニルオキシ基又は  $p$ -トルエンスルホニルオキシ基である。

【0073】Wの「酸素若しくは硫黄原子を含んでもよい  $C_2 - C_5$  アルキレン基」は、例えば、エチレン基、プロピレン基、トリメチレン基、2-オキサトリメチレン基、2-チアトリメチレン基、テトラメチレン基、2-オキサテトラメチレン基、2-チアテトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、ペンタメチレン基、2-オキサペンタメチレン基、2-チアペンタメチレン基、3-オキサペンタメチレン基又は3-チアペンタメチレン基であり得、好適には、テトラメチレン基、ペン

タメチレン基又は3-オキサペンタメチレン基である。

【0074】C法は、一般式(VI)を有する4-置換サリチル酸又は6-置換-4-ヒドロキシピリジン-3-カルボン酸化合物を原料として、化合物(II)を製造する方法である。第C1工程は、一般式(VII)を有する化合物を製造する工程で、一般式(VI)を有するカルボン酸類をエステル化することにより達成される。

【0075】エステル化反応は、溶剤を兼ねた過剰のエステル残基を形成するアルコール類中（例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、フェニルアルコール等）、酸触媒（例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類；好適には、塩酸、硫酸又はトルエンスルホン酸）、ハロゲントリ  $C_1 - C_4$  アルキルシラン（好適には、クロロトリメチルシラン又はクロロトリエチルシラン）又はハロゲン化アセチル（好適には、クロロアセチル又はブromoアセチル）の存在下、カルボン酸類(VI)をエステル残基を形成するアルコール類と、 $-10^\circ\text{C}$ 乃至 $150^\circ\text{C}$ （好適には、 $10^\circ\text{C}$ 乃至 $100^\circ\text{C}$ ）で、30分間乃至36時間

（好適には、1時間乃至32時間）反応させるか、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、2-ブタノンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類、 $N$ ,  $N$ -ジメチルホルムアミド、 $N$ ,  $N$ -ジメチルアセトアミドのようなアミド類；好適には、芳香族炭化水素類又はアミド類）、塩基の存在下（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、 $N$ -メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類；好適には、アルカリ金属炭酸塩）、カルボン酸類(VI)をエステル残基を形成するハライド類（例えば、メチルヨーダイド、エチルヨーダイド、プロピルヨーダイド、ブチルブロミド、ブチルヨーダイド、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド、フェニルクロリド等）と、 $-10^\circ\text{C}$ 乃至 $150^\circ\text{C}$ （好適には、 $10^\circ\text{C}$ 乃至 $100^\circ\text{C}$ ）で、30分間乃至10時間（好適には、1時間乃至6時間）反応させることにより行われる。

【0076】第C2工程は、一般式(VIII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、2-ブタノンのようなケトン類、アセトニトリルのようなニトリル類；好適には、ハロゲン

化炭化水素類)、塩基の存在下(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類; 好適には、有機アミン類; 更に好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン又はピリジン)、カルボン酸エステル類(VII)を無水トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸ハライド(好適には、無水トリフルオロメタンスルホン酸)と、-10℃乃至50℃(好適には、0℃乃至30℃)で、10分間乃至6時間(好適には、30分間乃至3時間)反応させることにより行われる。

【0077】第C3工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類又はこれら有機溶剤と水との混合溶剤; 好適には、アミド類)、パラジウム触媒の存在下(例えば、パラジウム-炭素、水酸化パラジウム、酢酸パラジウム、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム; 好適には、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム)、塩基の存在下(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類; 好適には、有機アミン類; 更に好適には、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン又はピリジン)、スルホン酸エステル類(VIII)を一般式(IX)を有するホウ素化合物と、20℃乃至150℃(好適には、50℃乃至120℃)で、10分間乃至6時間(好適には、30分間乃至3時間)反応させることにより行われる。

【0078】第C4工程は、化合物(II)を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、水又はこれらの混合溶媒; 好適には、エーテル類とアルコール類の混合溶媒又は含水アルコール類)、化合物(X)をアルカリ(例えば、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩; 好適には、アルカリ金属水酸化物)と、0℃乃至150℃(好適には、20℃乃至100℃)で、30分間

乃至16時間(好適には、1時間乃至10時間)反応させることにより行われる。

【0079】反応終了後、C法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾別して、又は、反応液が酸性又はアルカリ性の場合は、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0080】D法は、一般式(XI)を有する2, 4-ジヒドロキシ安息香酸を原料として、化合物(II)において、Xが式  $\text{=CH-}$  を有する基であり、 $\text{R}^4$  が  $\text{R}^{4a}$  である化合物(IIa)及びXが式  $\text{=CH-}$  を有する基であり、 $\text{R}^4$  が  $\text{R}^{4b}$  である化合物(IIb)を製造する方法である。

第D1工程は、一般式(XII)を有する化合物を製造する工程で、一般式(XI)を有するカルボン酸類をエステル化することにより達成され、本工程は、前記C法第C1工程と同様に行われる。

【0081】第D2工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程で、カルボン酸類エステル類(XII)の水酸基をアルキル化、アラルキル化又は保護することにより達成される。

【0082】水酸基をアルキル化又はアラルキル化する反応は、不活性溶剤中(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、アセトン、2-ブタノンのようなケトン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類; 好適には、ケトン類又はアミド類)、塩基の存在下(例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物; 好適には、アルカリ金属炭酸塩)、化合物(XII)を相当するアルキルハライド(好適には、メチルヨード、エチルヨード又はその他のアルキルクロリド、ブロミド若しくは又はヨード)、相当するアラルキルハライド(好適には、ベンジルクロリド、ベンジルブロミド又はその他のアラルキルクロリド、ブロミド若しくはヨード)、 $\text{ジC}_1\text{-C}_8$  アラルキル硫酸エステル、 $\text{ジC}_7\text{-C}_{12}$  アラルキル硫酸エステル、ハロゲンで置換されていてもよい $\text{C}_1\text{-C}_6$  アルカンスルホン酸若しくは $\text{C}_6\text{-C}_{10}$  アリールスルホ

ン酸C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキルエステル (好適なスルホン酸部分は、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸又はp-ニトロベンゼンスルホン酸) 又はハロゲンで置換されていてもよいC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルカンスルホン酸若しくはC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリールスルホン酸C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキルエステル (好適なスルホン酸部分は、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、p-クロロベンゼンスルホン酸又はp-ニトロベンゼンスルホン酸) と、-10℃乃至100℃ (好適には、10℃乃至80℃) で、30分間乃至24時間 (好適には、2時間乃至20時間) 反応させることにより行われる。

【0083】水酸基を保護する反応は、保護基の種類により異なり、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

【0084】水酸基の保護基が環状エーテル若しくはチオエーテル基である場合には、水酸基を保護する反応は、不活性溶剤中 (例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類; 好適には、エーテル類)、酸の存在下 (例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類; 好適には、塩酸又はトルエンスルホン酸)、化合物(XII) をジヒドロ環状エーテル若しくはチオエーテル化合物 (例えば、ジヒドロフラン、ジヒドロピラン、4-メトキシジヒドロピラン、ジヒドロチオピラン) と、-10℃乃至50℃ (好適には、10℃乃至30℃) で、30分間乃至10時間 (好適には、1時間乃至5時間) 反応させることにより行われる。また、溶剤を兼ねて、大過剰のジヒドロ環状エーテル若しくはチオエーテル化合物を使用することもできる。

【0085】水酸基の保護基がメトキシメチル基、メトキシエトキシメチル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である場合には、水酸基を保護する反

応は、不活性溶剤中、塩基の存在下、化合物(XII) を保護基の残基を有するハライド (例えば、メトキシメチルブロミド、メトキシメチルヨウダイド、メトキシエトキシメチルクロリド、メトキシエトキシメチルブロミド、ベンジルオキシカルボニルクロリド、ベンジルオキシカルボニルブロミド、p-クロロベンジルオキシカルボニルクロリド、p-メトキシベンジルオキシカルボニルクロリド) と反応させることにより行われ、使用される不活性溶剤、使用される塩基及び反応条件は、上記アルキル化又はアラルキル化反応と同様である。

【0086】第D3工程は、一般式(XIV) を有する化合

物を製造する工程で、化合物(XIII) をトリフルオロメタンスルホニル化することにより達成され、本工程は、前記C法第C2工程と同様に行われる。

【0087】第D4工程は、一般式(XV) を有する化合物を製造する工程で、化合物(XIV) を化合物(IX) と反応させることにより達成され、本工程は、前記C法第C3工程と同様に行われる。

【0088】第D5工程は、化合物(IIa) を製造する工程で、化合物(XV) において、式OR<sup>6</sup> を有する基がR<sup>4a</sup> である化合物(XVa) をアルカリ加水分解することにより達成され、本工程は、前記C法第C4工程と同様に行われる。

【0089】第D6工程は、一般式(XVI) を有する化合物を製造する工程で、化合物(XV) において、R<sup>6</sup> がR<sup>6a</sup> である化合物(XVb) の水酸基の保護基を除去することにより達成される。

【0090】水酸基を除去する反応は、保護基の種類により異なり、有機合成化学でよく知られている方法で行われる。

【0091】水酸基の保護基が環状エーテル若しくはチオエーテル基、メトキシメチル基又はメトキシエトキシメチル基である場合には、不活性溶剤中 (例えば、メタノール若しくはエタノールのようなアルコール類又は水或はエチルエーテル、テトラヒドロフラン又はジオキサンのようなエーテル類とアルコール類との混合溶剤; 好適には、アルコール類)、化合物(XV) を酸 (例えば、塩酸、硫酸、硝酸のような鉱酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸のようなスルホン酸類; 好適には、塩酸又はトルエンスルホン酸) と、-10℃乃至50℃ (好適には、10℃乃至30℃) で、10分間乃至10時間 (好適には、30分間乃至5時間) 反応させることにより、水酸基の保護基を除去する反応が行われる。

【0092】水酸基の保護基が置換されていてもよいベンジル基又は置換されていてもよいベンジルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶剤中 (例えば、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、ギ酸、酢酸のようなカルボン酸類、酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類; 好適には、アルコール類)、接触還元触媒存在下 (例えば、パラジウム-炭素、パラジウム-硫酸バリウム、酢酸パラジウム、水酸化パラジウム、酸化白金、白金黒、ロジウム-アルミナ、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム; 好適には、パラジウム-炭素)、化合物(XVb) を水素 (通常1気圧乃至5気圧、好適には、1気圧乃至2気圧) と、-10℃乃至100℃ (好適には、10℃乃至50℃) で、30分間乃至10時間 (好適には、1時間乃至5時間) 反応させることにより、水酸基の保護基を除去する反応が行われる。

【0093】第D7工程は、一般式(XVII)を有する化合物を製造する工程で、ヒドロキシ化合物(XVI)をトリフルオロメタンスルホニル化することにより達成され、本工程は、前記C法第C2工程と同様に行われる。

【0094】第D8工程は、一般式(XIX)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XVII)を一般式(XVIII)を有する化合物と反応させることにより達成され、本工程は、前記C法第C3工程と同様に行われる。

【0095】第D9工程は、化合物(IIb)を製造する工程で、化合物(XIX)を加水分解することにより達成され、本工程は、前記C法第C4工程と同様に行われる。

【0096】反応終了後、D法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾別して、又は、反応液が酸性又はアルカリ性の場合は、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0097】E法は、化合物(II)において、 $R^4$ が $R^4c$ であり、Xが式  $=N-$  を有する基である化合物(IIc)を製造する方法である。

第E1工程は、一般式(XXII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；好適には、エーテル類）、銅塩の存在下（例えば、塩化銅、臭化銅、沃化銅のようなハロゲン化銅、臭化銅-ジメチルスルフィド、沃化銅-ジメチルスルフィドのようなハロゲン化銅-ジメチルスルフィド錯体；好適には、沃化銅又は沃化銅-ジメチルスルフィド）、化合物(XX)をハロゲンノギ酸 $C_1-C_6$ アルキル若しくは $C_6-C_{10}$ アリール（例えば、クロルギ酸メチル、クロルギ酸エチル、クロルギ酸イソブチル、クロルギ酸ヘキシル、クロルギ酸フェニル、ブロムギ酸フェニル；好適には、クロルギ酸フェニル）と、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $10^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $-30^{\circ}\text{C}$ 乃至 $0^{\circ}\text{C}$ ）で、10分間乃至5時間（好適には、30分間乃至3時間）反応させた後、一般式(XXI)を有するグリニアル試薬と、 $-50^{\circ}\text{C}$ 乃至 $10^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $-30^{\circ}\text{C}$ 乃至 $0^{\circ}\text{C}$ ）で、10分間乃至5時間（好適には、30分間乃至3時間）反応させることにより行われる。また、反応液中の目的化合物(XXII)をそのまま次の工程に用いることもできる。

【0098】第E2工程は、一般式(XXIII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジ

クロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；好適には、芳香族炭化水素類）、化合物(XXII)を酸化剤（例えば、*o*-クロラニル、*p*-クロラニルのようなクロラニル類、ジクロロジシアノキノン；好適には、クロラニル類）と、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $140^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ ）で、30分間乃至5時間（好適には、1時間乃至3時間）反応させることにより行われる。

【0099】第E3工程は、一般式(XXV)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XXIII)を一般式(XXIV)を有する化合物と反応させることにより達成され、本工程は、銅塩の存在下又は不存在下、上記第E1工程と同様に行われる。

【0100】第E4工程は、一般式(XXVI)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XXV)を酸化剤と反応させることにより達成され、本工程は、上記第E2工程と同様に行われる。

【0101】第E5工程は、化合物(IIc)を製造する工程で、化合物(XXVI)を加水分解することにより達成され、本工程は、前記C法第C4工程と同様に行われる。

【0102】又、化合物(II)において、 $R^4$ が水素原子であり、Xが式  $=N-$  を有する基である化合物は、化合物(XXIII)を前記C法第C4工程と同様に加水分解することによっても、製造できる。

【0103】反応終了後、E法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾別して、又は、反応液が酸性又はアルカリ性の場合は、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0104】F法は、化合物(V)を製造する方法である。

第F1工程は、一般式(XXVII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ヘキサン、シクロヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、水または水と上記有機溶剤の混合物；好適には、後述する還元剤が水素化リチウムアルミニウム又は水素化アルキルアルミニウムの場合には、炭化水素類又はエーテル類、還元剤が水素化ホウ素塩の場合には、アルコール類、水又は含水アルコール類）、化合物(II)又はそのエステル体（化合物(II)を前記C法第C1工程と同様に反応させて製造される。）を

還元剤（例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムのような水素化アルキルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムのような水素化ホウ素塩；好適には、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム又は水素化ホウ素ナトリウム）と、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）で、10分間乃至10時間（好適には、30分間乃至5時間）反応させることにより行われる。

【0105】第F2工程は、一般式(XXVIII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；好適には、ハロゲン化炭化水素類）、化合物(XVII)をハロゲン化剤（例えば、チオニルクロライドのようなハロゲン化チオニル、三塩化リン、三臭化リンのような三ハロゲン化リン、五塩化リン、五臭化リンのような五ハロゲン化リン、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンのようなオキシハロゲン化リン、トリフェニルホスフィン-四塩化炭素、トリフェニルホスフィン-四臭化炭素、トリフェニルホスフィン-四碘化炭素のようなトリフェニルホスフィン-四ハロゲン化炭素、オキサリルクロリド；好適には、チオニルクロライド、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン又はオキサリルクロリド）と、 $-10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）で、10分間乃至10時間（好適には、30分間乃至5時間）反応させることにより行われる。

【0106】第F3工程は、一般式(XXIX)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類、ジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類；好適には、アミド類）、化合物(XXVIII)をアルカリ金属シアニ化物（例えば、シアニ化リチウム、シアニ化ナトリウム、シアニ化カリウム；好適には、シアニ化ナトリウム又はシアニ化カリウム）と、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $150^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）で、30分間乃至20時間（好適には、1時間乃至10時間）反応させることにより行われる。

【0107】第F4工程は、化合物(V)を製造する工程で、化合物(XXIX)を加水分解することにより達成され、本工程は、前記C法第C4工程と同様に行われる。

【0108】反応終了後、F法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例え

ば、不溶物が存在する場合は、適宜濾別して、又は、反応液が酸性又はアルカリ性の場合は、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は反応液中に、水または塩化アンモニウム水溶液を加え、室温で攪拌した後、不溶物が存在する場合は、それを濾別して、酢酸エチルのような水不混和性有機溶剤で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができ

る。

【0109】G法は、化合物(IV)を製造する方法である。

第G1工程は、一般式(XXXI)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、ピリジン、ルチジン、コリジンのようなピリジン類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類又はこれらの混合溶媒；好適には、アルコール類又はピリジン類）、化合物(XXX)をヒドロキシルアミン又はその塩（例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩のような鉱酸塩；好適には、塩酸塩）と、 $0^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $20^{\circ}\text{C}$ 乃至 $50^{\circ}\text{C}$ ）で、10分間乃至6時間（好適には、30分間乃至3時間）反応させることにより行われる。

尚、ヒドロキシルアミンの塩をアルコール溶媒中で反応させる場合、ヒドロキシルアミンの塩を中和させるため、塩基（水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、重炭酸ナトリウム、重炭酸カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩、又はトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類；好適には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン又はN-メチルモルホリン）を加えて反応を行うこともできる。

【0110】第G2工程は、化合物(IV)を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類；好適には、アルコール類）、化合物(XXXI)を還元剤（例えば、亜鉛末、鉄粉、錫粉のような金属粉、好適には、亜鉛末）と、 $10^{\circ}\text{C}$ 乃至 $120^{\circ}\text{C}$ （好適には、 $30^{\circ}\text{C}$ 乃至 $100^{\circ}\text{C}$ ）で、1時間乃至24時間（好適には、2時間乃至5時間）反応させることにより行われる。

【0111】又、化合物(IV)は、不活性溶剤中（例え



ば、メタノール、エタノール、ブタノールのようなアルコール類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸のような脂肪酸又はこれらの混合溶剤；好適には、アルコール類）、D法第D6工程で述べた接触還元触媒の存在下、1乃至2気圧の水素若しくはギ酸、ギ酸アンモニウムのようなギ酸類の存在下（好適には、ギ酸アンモニウム）、化合物(XX)をアンモニウム塩（例えば、アンモニウムクロリド、アンモニウムブロミドのような鉱酸との塩、ギ酸アンモニウム、酢酸アンモニウムのようなカルボン酸との塩；好適には、アンモニウムクロリド又はギ酸アンモニウム）と、0℃乃至100℃（好適には、20℃乃至60℃）で、30分間乃至10時間（好適には、1時間乃至5時間）反応させることによって製造される。

【0112】反応終了後、G法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾別して、又は、反応液が酸性又はアルカリ性の場合は、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0113】上記方法で製造される化合物(IV)において、R<sup>1</sup>がアルキル基である化合物は、ラセミ体として得られる。このラセミ体は、常法、例えば、光学活性カラムクロマトグラフィーにより分割すること；光学活性有機酸（例えば、酒石酸、マンデル酸、カンファースルホン酸、しょうのう酸、O, O'-ジベンゾイル酒石酸、O, O'-ジトルオイル酒石酸等）との塩の分別結晶により分割すること；又は上記光学活性有機酸と脱水縮合させて光学活性カルボキシアミド化合物のジアステレオ異性体混合物とし、分別結晶によりジアステレオ異性体を分割した後、加水分解することにより、光学活性アミン化合物を得ることができる。

【0114】光学活性有機酸との塩の分別結晶による分割では、例えば、化合物(IV)のラセミ体と0.5乃至1当量の光学活性有機酸を熱不活性有機溶剤中に溶解させ、塩を形成させて、溶液を冷却することにより、化合物(IV)の内の一方の光学活性体の塩を結晶として析出させる。これを濾取し、得られた塩を再び、カ性ソーダ水のような塩基と混合して、分離してくる遊離光学活性アミン化合物を塩化メチレンのような有機溶剤で抽出して、更に有機溶剤を減圧留去して、目的の光学活性アミン化合物を得ることができる。もう一方のアミン化合物(IV)の光学活性体は、上記で用いた光学活性有機酸の対掌体を用いて、上記と同様の方法で得ることができる。更に、上記で塩を濾取した残りの濾液をカ性ソーダ水のような塩基でアルカリ性にした後、析出するアミン化合物を塩化メチレンのような有機溶剤で抽出して、更に有

機溶剤を減圧留去して、得られたもう一方のアミン化合物(IV)の光学活性体を豊富に含む混合物を上記で使用した光学活性有機酸の対掌体と塩を形成させ、上記と同様に、塩をアルカリで処理し、有機溶剤で抽出し、更に有機溶剤を減圧留去することにより、容易にもう一方のアミン化合物(IV)の光学活性体を得ることができる。

【0115】H法は、G法の原料化合物(XXX)において、R<sup>1</sup>がR<sup>1a</sup>である化合物(XXXa)を製造する方法である。第H1工程は、一般式(XXXII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；好適には、エーテル類）、一般式(XXXII)を有する化合物を式R<sup>1a</sup>-Mg-Z（式中、R<sup>1a</sup>及びZは、前述したものと同意義を示す。）を有するグリニアル試薬又は式R<sup>1a</sup>-Li（式中、R<sup>1a</sup>は、前述したものと同意義を示す。）を有するアルキルリチウムと、-78℃乃至50℃（好適には、-30℃乃至20℃）で、10分間乃至10時間（好適には、30分間乃至5時間）反応させることにより行われる。

【0116】第H2工程は、化合物(XXXa)を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ヘキサン、ヘプタン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロロエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、酢酸エチル、酢酸ブチルのようなエステル類、アセトン、2-ブタノンのようなケトン類；好適には、ハロゲン化炭化水素類又はケトン類）、化合物(XXXIII)を酸化剤（例えば、ジメチルスルホキシド-オギザリルクロリド、ジメチルスルホキシド-無水硫酸・ピリジン錯体、クロム酸-ピリジン、二酸化マンガ、酸化銀、1, 1, 1-トリアセトキシ-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンジオドキシル-3 (1H)-オン（デスーマーチン試薬）；好適には、クロム酸-ピリジン、二酸化マンガ又はデスーマーチン試薬）と、-20℃乃至100℃（好適には、10℃乃至60℃）で、30分間乃至24時間（好適には、1時間乃至16時間）反応させることにより行われる。

【0117】反応終了後、H法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、不溶物が存在する場合は、適宜濾別して、又は、反応液が酸性又はアルカリ性の場合は、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー

等でさらに精製することができる。

【0118】I法は、化合物(XXX)において、 $R^1$ が式  $C(R^1b)_3$  を有する基である化合物(XXXb)を製造する方法である。

第11工程は、化合物(XXXb)を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素、1, 2-ジクロルエタンのようなハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノンのようなアミド類；好適には、芳香族炭化水素類）、塩基の存在下（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドのような金属アルコキシド類、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミドのアルカリ金属アミド類、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセンのような有機アミン類、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；好適には、カリウムt-ブトキシド）、一般式(XXXIV)を有する化合物を、式  $R^1b-Z$ （式中、 $R^1b$ 及びZは、前述したものと同意義を示す。）を有する化合物（好適には、メチルヨード、エチルブロミド又はエチルヨード）と、 $-50^{\circ}C$ 乃至 $100^{\circ}C$ （好適には、 $0^{\circ}C$ 乃至 $50^{\circ}C$ ）で、10分間乃至5時間（好適には、30分間乃至3時間）反応させることにより行われる。

【0119】反応終了後、I法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0120】J法は、化合物(VII)において、 $R^4$ が $R^{4d}$ であり、Xが式  $=C-$  を有する基である化合物(VIIa)を製造する方法である。

【0121】第1工程は、一般式(XXXVI)を有する化合物を製造する工程で、4-アミノサリチル酸(XXXV)をエステル化することにより達成され、本工程は、前記C法第C1工程と同様に行われる。

【0122】第2工程は、一般式(XXXVII)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XXXVI)の水酸基をアルキル化、アラルキル化又は保護することにより達成され、本工程は、前記D法第D2工程と同様に行われる。

【0123】第3工程は、一般式(XXXVIII)を有する

化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホラミドのようなアミド類或はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類等；好適にはヘキサメチルホスホラミド）、塩基の存在下（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類或は炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；好適にはアルカリ金属重炭酸塩類）、化合物(XXXVII)を、ハロゲン化アルキル化合物（例えば、沃化メチル、臭化エチル、沃化エチル、臭化プロピル、沃化プロピル又は臭化ブチル等；好適には沃化アルキル化合物）と、 $0^{\circ}C$ 乃至 $200^{\circ}C$ （好適には、 $50^{\circ}C$ 乃至 $150^{\circ}C$ ）で、10分間乃至12時間（好適には、30分間乃至5時間）反応させることにより行われる。

【0124】第4工程は、化合物(VIIa)を製造する工程で、化合物(XXXVIII)の水酸基の保護基を除去することにより達成される。水酸基を除去する反応は、保護基の種類により異なり、有機合成化学でよく知られている方法で行われ、例えば、前記D法第D6工程と同様に行うことができる。

【0125】反応終了後、J法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0126】K法は、化合物(VII)において、 $R^4$ が $R^{4e}$ であり、Xが式  $=C-$  を有する基である化合物(VIIb)を製造する方法である。

【0127】第K1工程は、一般式(XXXX)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中（例えば、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホラミドのようなアミド類或はジメチルスルホキシドのようなスルホキシド類等；好適にはヘキサメチルホスホラミド）、塩基の存在下（例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム又は炭酸リチウムのようなアルカリ金属炭酸塩類或は炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム又は炭酸水素リチウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；好適にはアルカリ金属重炭酸塩類）、化合物(XXXVII)を、一般式(XXXIX)を有する化合物（例えば、1, 4-ジオードブタン、1, 5-ジオードペンタン又はジエチレングリコール・ジ- $\alpha$ -ブチレート）と、 $0^{\circ}C$ 乃至 $200^{\circ}C$ （好適には、 $50^{\circ}C$ 乃至 $150^{\circ}C$ ）で、10分間乃至12時間（好適には、30分間乃至5時間）反応させることにより行われる。

【0128】第K2工程は、化合物(VIIb)を製造する工

程で、化合物(XXXX)の水酸基の保護基を除去することにより達成される。水酸基を除去する反応は、保護基の種類により異なり、有機合成化学でよく知られている方法で行われ、例えば、前記D法第D6工程と同様に行うことができる。

【0129】反応終了後、K法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0130】L法は、化合物(X)において、R<sup>4</sup>がR<sup>4f</sup>であり、Xが式  $\text{—C—}$  を有する基である化合物(Xa)を製造する方法である。

【0131】第L1工程は、一般式(XXXXII)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶剤中(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類、ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はヘキサメチルホスホラミドのようなアミド類或はそれらの混合溶媒等；好適にはトルエン及びジメチルホルムアミドの混合溶媒)、塩基の存在下(例えば、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物等；好適には、水素化ナトリウム)、化合物(XVI)を、一般式(XXXXI)を有する化合物(例えば、N, N-ジメチルカルバモイルクロライド等)と、-50℃乃至150℃(好適には、0℃乃至100℃)で、10分間乃至12時間(好適には、30分間乃至5時間)反応させることにより行われる。

【0132】第L2工程は、一般式(XXXXIII)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XXXXII)を、100℃乃至300℃(好適には、200℃乃至260℃)で、10分間乃至12時間(好適には、30分間乃至3時間)反応させることにより行われる。

【0133】第L3工程は、一般式(XXXXIV)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XXXXIII)をアルカリ加水分解することにより達成され、本工程は、前記C法第C4工程と同様に行われる。

【0134】第L4工程は、化合物(Xa)を製造する工程で、化合物(XXXXIV)のメルカプト基をアルキル化することにより達成され、本工程は、前記J法第J3工程と同様に行われる。

【0135】反応終了後、L法の各工程の目的化合物は、常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、適宜中和して、溶剤を減圧留去することによって又は溶剤を減圧留去し、残留物に水を加え、酢酸エチルのような水不混和性有機溶媒で抽出し、無水硫酸マグネシウム等で乾燥した後、溶媒を留去することにより得るこ

とができ、必要ならば、常法、例えば、再結晶、カラムクロマトグラフィー等でさらに精製することができる。

【0136】原料化合物(VI)及び(XXXV)は、市販されているか、公知の方法[例えば、4-メチルチオ-2-ヒドロキシ安息香酸のような4-アルキルチオ又は4-アラルキルチオ-2-ヒドロキシ安息香酸誘導体は、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、第28巻、第717頁(1985年)(J. Med. Chem., 28, 717 (1985))、ケミカル・アブストラクト、第50巻、第16701(1956年)(Chem. Abstr., 50, 16701 (1956))等の方法、4-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ安息香酸、4-ピペリジノ-2-ヒドロキシ安息香酸のような4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸誘導体は、4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香を有機合成化学で良く知られているN-アルキル化する方法、4-ベンジル-2-ヒドロキシ安息香酸のような4-アラルキル-2-ヒドロキシ安息香酸誘導体は、ケミストリー・アンド・インダストリー第37頁(1974年)(Chem. Ind., 37 (1974))等の方法、6-アルキル-4-ヒドロキシニコチン酸誘導体は、ケミカル・アブストラクト、第52巻、第10072(1958年)(Chem. Abstr., 52, 10072 (1958))等の方法又は6-アルコキシ若しくは6-アラルキルオキシ-4-ヒドロキシピリジン-5-カルボン酸誘導体は、ジャーナル・オブ・ヘテロサイクリック・ケミストリー、第20巻、第1363頁(1983年)(J. Heterocyclic Chem., 20, 1363 (1983))等に記載されている4, 6-ジヒドロキシニコチン酸メチルエステルの6位の水酸基を選択的にアルキル化又はアラルキル化する方法]に従って、製造される。また、原料化合物(IX)、(XVIII)、(XXXIX)及び(XXXI)は、公知であるか公知の方法[例えば、オーガニック・シンセシス・コレクティブ・ボリュームIV、第68頁(1963年): Organic Syntheses, col. vol. IV, 68 (1963)、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー、第56巻、第3763頁(1991年): J. Org. Chem., 56, 3763 (1991)]に従って、製造される。

【0137】本発明の化合物(I)又はその薬理上許容される塩は、優れたACAT阻害作用を有し、ACATに起因する各種疾患の治療剤若しくは予防剤、例えば、高脂血症の治療剤若しくは予防剤(特に、治療剤)、アテローム性動脈硬化症の治療剤若しくは予防剤(特に、治療剤)等として有用である。

【0138】本発明の化合物(I)又はその薬理上許容される塩を上記疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される、賦形剤、希釈剤等と混合し、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口的又は注射剤等による非経口的に投与することができる。これらの製剤は、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、ブドウ糖、マンニット、ソルビットのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、 $\alpha$ -デンプン、デキストリ

ン、カルボキシメチルデンプンのようなデンプン誘導体；結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、内部架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；プルラン；軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、メタ珪酸アルミン酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体；リン酸カルシウムのようなリン酸塩誘導体；炭酸カルシウムのような炭酸塩誘導体；硫酸カルシウムのような硫酸塩誘導体等）、結合剤（例えば、前記の賦形剤；ゼラチン；ポリビニルピロリドン；マクロゴール等）、崩壊剤（例えば、前記の賦形剤；クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾された、デンプン、セルロース誘導体等）、滑沢剤（例えば、タルク；ステアリン酸；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウムのようなステアリン酸金属塩；コロイドシリカ；ビーガム、ゲイロウのようなラックス類；硼酸；グリコール；フマル酸、アジピン酸のようなカルボン酸類；安息香酸ナトリウムのようなカルボン酸ナトリウム塩；硫酸ナトリウムのような硫酸類塩；ロイシン；ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムのようなラウリル硫酸塩；無水珪酸、珪酸水和物のような珪酸類；前記の賦形剤におけるデンプン誘導体等）、安定剤（例えば、メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサル；無水酢酸；ソルビン酸等）、矯味矯臭剤（例えば、通常使用される、甘味料、酸味料、香料等）、希釈剤、注射剤用溶剤（例えば、水、エタノール、グリセリン等）等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。その使用量は症状、年齢等により異なるが、経口投与の場合には、1回当たり下限10mg（好適には、50mg）、上限1000mg（好適には、500mg）を、静脈内投与の場合には、1回当たり下限0.1mg（好適には、1mg）、上限500mg（好適には、100mg）を成人に対して、1日当たり1乃至6回症状に応じて投与することが望ましい。以下に、実施例、参考例、試験例及び製剤例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではない。

#### 【0139】

##### 【実施例】実施例1

N-[2-(2-メチルフェニル)フェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア（例示化合物番号1-5）  
参考例4で得られた2-(2-メチルフェニル)安息香

酸（106 mg, 0.5 mmol）とジフェニルホスホリルアジド（165 mg, 0.6 mmol）のベンゼン（2 ml）溶液に、トリエチルアミン（51 mg, 0.5 mmol）のベンゼン（1 ml）溶液を滴下し、室温で2.5時間攪拌した。これに、参考例1bで得られた3-(1-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)ピリジン（82 mg, 0.5 mmol）のベンゼン（1 ml）溶液を滴下し、加熱還流下、2.5時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をエタノールから再結晶して、標題化合物（39 mg：収率21%）を得た。

融点：247-248℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：0.86及び0.87（9H, s），1.97及び2.04（3H, s），4.33-4.37（1H, m），5.39-5.42（1H, m），6.02及び6.03（1H, br.s），7.09-7.40（8H, m），7.93-7.97（1H, m），8.27（1H, br.s），8.41-8.43（1H, m）；

IRスペクトル（KBr）cm<sup>-1</sup>：3333, 1638, 1549；

マスペクトル（m/z）：373（M<sup>+</sup>）。

#### 【0140】

##### 実施例2

N-[2-(2-メチルフェニル)-4-ビフェニル-1-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア（例示化合物番号1-391）  
2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例5fで得られた2-(2-メチルフェニル)-4-フェニル安息香酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をベンゼンから再結晶して、標題化合物を収率64%で得た。

融点：213-214℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：0.87及び0.88（9H, s），2.03及び2.08（3H, s），4.35-4.43（1H, m），5.47-5.52（1H, m），6.12-6.13（1H, m），7.15-8.43（16H, m）；

IRスペクトル（KBr）cm<sup>-1</sup>：3358, 1700, 1663, 1524, 762；マスペクトル（m/z）：449（M<sup>+</sup>）。

#### 【0141】実施例3

N-[4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア（例示化合物番号1-158）  
2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例6cで得られた4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を収率41%で得た。

融点：227-228℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：0.85及び

0.86 (9H, s), 2.00及び 2.05 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.37-4.43 (1H, m), 5.31-5.37 (1H, m), 5.79 (1H, br.s), 6.70 (1H, d, J=3.0Hz), 6.92 (1H, dd, J=3.0及び 8.8Hz), 7.06-7.40 (6H, m), 7.68 (1H, dd, J=2.8及び 8.8Hz), 8.29 (1H, d, J=2.0Hz), 8.43 (1H, dd, J=1.4及び 4.7Hz) ;  
IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3354, 1648, 1537, 1210 ; マススペクトル (m/z) : 403( $\text{M}^+$ ).

#### 【0142】実施例4

N-[4-ブトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-196)  
2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例7bで得られた4-ブトキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をベンゼンから再結晶して、標題化合物を収率67%で得た。

融点: 183-185 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85 及び 0.86 (9H, s), 0.97 (3H, t, J=7.4Hz), 1.41-1.55 (2H, m), 1.71-1.81 (2H, m), 1.99及び 2.06 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=6.5Hz), 4.36-4.43 (1H, m), 5.26-5.31 (1H, m), 5.73 (1H, br.s), 6.70 (1H, d, J=2.9Hz), 6.91 (1H, dd, J=2.9及び 8.8Hz), 7.06-7.40 (6H, m), 7.64 (1H, dd, J=3.0及び 8.8Hz), 8.30 (1H, d, J=2.0Hz), 8.43-8.45 (1H, m) ;  
IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3355, 1645, 1544, 1206 ; マススペクトル (m/z) : 284( $\text{M}^+$ ).

#### 【0143】実施例5

N-[4-ベンジルオキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-328)  
2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例8で得られた4-ベンジルオキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物を酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を収率33%で得た。

融点: 194-198 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.85 及び 0.86 (9H, s), 1.97及び 2.03 (3H, s), 4.35-4.45 (1H, m), 5.05 (2H, s), 5.27-5.32 (1H, m), 5.77 (1H, br.s), 6.77-7.44 (13H, m), 7.63-7.72 (1H, m), 8.29 (1H, br.s), 8.44 (1H, br.d, J=4.8Hz) ;  
IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3354, 1697, 1649, 1541, 1204 ;  
マススペクトル (m/z) : 479( $\text{M}^+$ ).

#### 【0144】実施例6

N-[4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-674)

2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考

例9bで得られた4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=20/1から10/1) を用いて精製して、標題化合物を収率90%で得た。

融点: 241-243 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.87 (9H, s), 2.00 (3H, s), 4.38-4.50 (1H, m), 5.56 (1H, br.s), 6.19 (1H, br.s), 6.99-7.45 (7H, m), 8.26 (1H, br.s), 8.31 (1H, d, J=5.0Hz), 8.37-8.39 (1H, m), 9.30 (1H, s) ;  
IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3336, 1703, 1637, 1551, 1415 ; マススペクトル (m/z) : 374( $\text{M}^+$ ).

#### 【0145】実施例7

N-[4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-855)

2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例10bで得られた4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=30/1から15/1) を用いて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を収率83%で得た。

融点: 226-229 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.88 (9H, s), 2.04 及び 2.05 (3H, s), 4.39-4.50 (1H, m), 5.56-5.59 (1H, m), 6.16-6.19 (1H, br.s), 7.12-7.47 (9H, m), 7.95 (2H, d, J=6.7Hz), 8.28 (1H, br.s), 8.39 (1H, dd, J=1.2 及び 4.6Hz), 9.36 (1H, s) ;  
IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3335, 1702, 1557, 1532, 1238 ;  
マススペクトル (m/z) : 351( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

#### 【0146】実施例8

N-[4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-856)

2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例11cで得られた4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸を用いるほか、実施例1と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をエタノールから再結晶して、標題化合物を収率84%で得た。

融点: 180-183 $^{\circ}\text{C}$  ;  $^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.88 (9H, s), 3.73 (3H, s), 4.54

(1H, br.d, J=8.4Hz), 5.30 (1H, br.d, J=8.4Hz), 6.31 (1H, br.s), 6.99-7.49 (10H, m), 7.61 (1H, s), 7.97-8.01 (2H, m), 8.36 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.45 (1H, dd, J=1.3及び 4.7Hz), 9.03 (1H, s) ; IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3339, 1702, 1536, 1497, 1247 ; マススペクトル (m/z) : 467 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ). マススペクトル (m/z) : 467 ( $\text{M}^+ + \text{H}$ ).

#### 【0147】実施例9

N-[4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2, 2-ジメチル-1-(2-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-912)

2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例10bで得られた4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸を用い、3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンの代わりに、参考例2で得られた2-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンを用いるほか、実施例1と同様に、標題化合物を得る。

#### 【0148】実施例10

N-[4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2, 2-ジメチル-1-(4-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-940)

2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに、参考例10bで得られた4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸を用い、3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンの代わりに、参考例3で得られた4-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンを用いるほか、実施例1と同様に、標題化合物を得る。

#### 実施例11

(S)-(一)-N-[4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2, 2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-855)

3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンの代わりに、参考例12で得られた(S)-(一)-3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンを用いるほか、実施例7と同様の方法により、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=10/1) を用いて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を収率54%で得た。

融点: 247-250℃ ;

旋光度:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -3.5^\circ$  (c 1, エタノール)。

#### 【0149】実施例12

(R)-(+) -N-[4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-イル]-N'-[2, 2-ジ

メチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-855)

3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンの代わりに、参考例13で得られた(R)-(+) -3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジンを用いるほか、実施例7と同様の方法により、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=10/1) を用いて精製し、さらに酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を収率37%で得た。

融点: 250-252℃ ;

旋光度:  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +3.8^\circ$  (c 1, エタノール)。

#### 【0150】実施例13

N-[4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル)フェニル]-N'-[2, 2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-442)

参考例16で得られた4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸 (255 mg, 1.0 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.258 ml, 1.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.146 ml, 1.05 mmol) をベンゼン (3 ml) 中、3時間加熱還流下、撹拌した。反応液に参考例1bで得られた3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル)ピリジン (165 mg, 1.0 mmol) を加え、加熱還流下、3時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して粗生成物を得た。この粗生成物をイソプロピルエーテル中で結晶化させ濾取して、標題化合物 (393 mg: 収率94%) を得た。

融点: 201-207℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85 及び 0.87 (9H, s), 2.01 及び 2.10 (3H, s), 2.96 (6H, s), 4.51-4.62 (1H, m), 5.25-5.36 (1H, m), 5.57 (1H, s), 6.55 (1H, d, J=3.0Hz), 6.77 (1H, dd, J=3.0 及び 9.0Hz), 7.04-7.49 (7H, m), 8.35 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=4.5Hz)。

#### 【0151】実施例14

N-[2-(2-メチルフェニル)-4-(1-ピロリジニル)フェニル]-N'-[2, 2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア (例示化合物番号1-457)

参考例17cで得られた2-(2-メチルフェニル)-4-(1-ピロリジニル)安息香酸を4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに用いるほか、実施例13と同様に、標題化合物を収率87%で得た。

融点: 150-152℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 0.85 及び 0.86 (9H, s), 1.95-2.10 (4H, m), 3.20-3.36 (4H,

m), 4.47-4.55 (1H, m), 5.26-5.34 (1H, m), 5.52 (1H, s), 6.40 (1H, d, J=2.5Hz), 6.61 (1H, dd, J=2.5 及び 8.5Hz), 7.05-7.42 (7H, m), 8.34 (1H, s), 8.46 (1H, d, J=4.0Hz)。

#### 【0152】実施例 15

N-[2-(2-メチルフェニル)-4-モルホリノフェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア(例示化合物番号1-475) 参考例18dで得られた2-(2-メチルフェニル)-4-モルホリノ安息香酸を4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに用いるほか、実施例13と同様にして、標題化合物を収率88%で得た。

融点: 152-154℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.86 及び 0.87 (9H, s), 1.99及び2.06 (3H, s), 3.11-3.16 (4H, m), 3.80-3.87 (1H, m), 4.36-4.50 (1H, m), 5.31-5.39 (1H, m), 5.76 (1H, s), 6.70 (1H, d, J=3.0Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.5 及び 8.5Hz), 7.03-7.69 (7H, m), 8.33 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=3.5Hz)。

#### 実施例 16

N-[2-(2-メチルフェニル)-4-ピペリジノフェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア(例示化合物番号1-465) 参考例19fで得られた2-(2-メチルフェニル)-4-ピペリジノ安息香酸を4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに用いるほか、実施例13と同様にして、標題化合物を収率99%で得た。

融点: 170-179℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.85 及び 0.87 (9H, s), 1.51-1.90 (6H, m), 1.99及び2.07 (3H, s), 3.11-3.19 (4H, m), 4.39-4.49 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.76 (1H, d, J=3.0Hz), 6.98 (1H, dd, J=3.0 及び 9.0Hz), 7.02-7.31 (5H, m), 7.39-7.46 (1H, m), 7.52-7.61 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.42-8.47 (1H, m)。

#### 【0153】実施例 17

N-[2-(2-メチルフェニル)-4-メチルチオフェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア(例示化合物番号1-246) 参考例20dで得られた2-(2-メチルフェニル)-4-メチルチオ安息香酸(258 mg, 1.0 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド(0.258 ml, 1.2 mmol)およびトリエチルアミン(0.146 ml, 1.05 mmol)をトルエン(4 ml)中、1時間加熱還流下、攪拌した。反応液に参考例1bで得られた3-(1-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)ピリジン(165 mg, 1.0 mmol)を加え、加熱還流下、1時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮して

粗生成物を得た。この粗生成物をイソプロピルエーテル中で結晶化させ濾取して、標題化合物(325 mg:収率77%)を得た。

融点: 209-211℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.85 及び 0.86 (9H, s), 1.99及び2.02 (3H, s), 2.45 (3H, s), 4.30-4.41 (1H, br.s), 5.52 (1H, d, J=8.5Hz), 6.08 (1H, s), 7.01 (1H, d, J=1.5Hz), 7.03-7.42 (7H, m), 7.90 (1H, dd, J=2.5 及び 8.5Hz), 8.26 (1H, s), 8.39 (1H, d, 4.5Hz)。

#### 【0154】実施例 18

N-[4-イソプロピルチオ-2-(2-メチルフェニル)フェニル]-N'-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]ウレア(例示化合物番号1-258)

参考例21bで得られた4-イソプロピルチオ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸を4-メチルチオ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸の代わりに用いるほか、実施例17と同様にして、標題化合物の粗生成物を得た。この生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/メタノール=19/1)を用いて精製し、得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して標題化合物を収率84%で得た。

融点: 189-191℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.86 (9H, s), 1.25 (6H, d, J=6.5Hz), 1.99及び2.02 (3H, s), 3.26 (1H, quintet, J=6.5Hz), 4.29-4.41 (1H, m), 5.41-5.60 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 7.04-7.41 (8H, m), 7.99 (1H, dd, J=3.5 及び 8.5Hz), 8.24 (1H, s), 8.32-8.41 (1H, m)。

#### 【0155】実施例 19

N-[2,2-ジメチル-1-(3-ピリジル)プロピル]-4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニルアセトアミド(例示化合物番号2-23)

参考例23cで得られた4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニル酢酸(0.40 g, 1.56 mmol)のジクロルメタン(5 ml)溶液にオキサリルクロライド(0.40 ml, 4.2 mmol)とジメチルホルムアミド1滴を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をベンゼンに溶かして減圧濃縮をして、残存するオキサリルクロライドを除去した後、残留物をジクロルメタン(4 ml)に溶かし、参考例1bで得られた3-(1-アミノ-2,2-ジメチルプロピル)ピリジン(256 mg, 1.56 mmol)とトリエチルアミン(0.40 ml, 2.9 mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチルを分離して、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ジクロルメタン/メタノール=20/1)を用いて精製して、泡状固体の標題化合物(0.54 g, 収率86%)を得



た。

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.79 (9H, s), 2.01及び 2.04 (3H, s), 3.20 (1H, dd,  $J=11.5$ 及び  $16.5\text{Hz}$ ), 3.37 (1H, dd,  $J=6.5$ 及び  $16.5\text{Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 4.68 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 5.81 (1H, br.t,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, d,  $J=2.5\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, dd,  $J=2.5$ 及び  $8.5\text{Hz}$ ), 7.02及び 7.08 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.13-7.40 (6H, m), 8.32 (1H, s), 8.48 (1H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ )。

【0156】

参考例 1

3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

(1a) 3-ピバロイルピリジン

カリウム  $t$ -ブトキシド (74.06g, 0.66mol) のトルエン (400ml) 懸濁液に、氷冷下、3-アセチルピリジン (24.20g, 0.2mol) を滴下した。引き続き氷冷下で、18-クラウン-6-エーテル (0.53g, 0.002mol) を加えてから、沃化メチル (93.68g, 0.66mol) のトルエン (100ml) 溶液を滴下した。このとき、反応温度が  $10^\circ\text{C}$  以下になるように滴下速度を調節した。滴下終了後、室温で1時間攪拌した。反応液に水 (300ml) を加え、有機層を分液した。水層を酢酸エチル (300ml) で抽出し、得られた抽出液を先の有機層と合せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物を蒸留して、標題化合物 (26.73g, 収率82%) を得た。沸点:  $75-78^\circ\text{C}/4\text{mmHg}$ ;  $^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.36 (9H, s), 7.36 (1H, dd,  $J=4.7$ 及び  $7.9\text{Hz}$ ), 7.99 (1H, br.d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.66 (1H, d,  $J=1.7$ 及び  $4.7\text{Hz}$ ), 8.97 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ); IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1681, 1584; マススペクトル ( $m/z$ ) : 164( $M^+$ )。

(1b) 3-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

窒素雰囲気下、参考例 1a で得られた 3-ピバロイルピリジン (16.30g, 0.1mol) とギ酸アンモニウム (31.50g, 0.5mol) をメタノール (200ml) 中で、1時間加熱還流した。反応溶液を室温にした後、5%パラジウム-炭素 (2.13g, 0.001mol) を加え、油浴温度  $40-50^\circ\text{C}$  で4時間加熱した。反応終了後、ろ過によりパラジウム-炭素を除き、得られたろ液を減圧で濃縮した。濃縮残渣に15%水酸化ナトリウム水溶液 (200ml) を加え、塩化メチレン (200ml) で2回抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濃縮した。得られた油状物をエタノール (100ml) に溶解し、フマル酸 (11.61g, 0.1mol) を加え、油浴上 (温度  $40^\circ\text{C}$ ) で15分加熱した後、放置し室温に戻した。生成した結晶をろ取り、エタノール (50ml) で結晶を洗浄して、相当するフマル酸塩 (26.73g, 融点:  $191-196^\circ\text{C}$ ) を得た。このフマル酸塩に15%水酸化ナトリウム水溶液 (200ml) を

加え、塩化メチレン (200ml) で2回抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、シロップ状の標題化合物 (10.51g, 収率64%) を得た。

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.91 (9H, s), 3.75 (1H, s), 7.23 (1H, dd,  $J=4.9$ 及び  $7.9\text{Hz}$ ), 7.67 (1H, br.d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 8.48 (1H, br.d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.53 (1H, br.s);

IRスペクトル (液状)  $\text{cm}^{-1}$  : 3376, 1478, 1427, 1364, 718;

10 マススペクトル ( $m/z$ ) : 165( $M^+$ )。

【0157】参考例 2

2-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

(2a) 2-(1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

窒素雰囲気下、2-ピリジンカルボキシアルデヒド (1.07g, 10mmol) のテトラヒドロフラン (20ml) 溶液に、 $-78^\circ\text{C}$  で、 $t$ -ブチルマグネシウムクロリドの2Mテトラヒドロフラン溶液 (7.5ml) を滴下した。徐々に昇温し、約1時間かけて、反応液を室温に戻した。反応液に飽和炭酸ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去して、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール = 30/1) を用いて精製して、結晶として、標題化合物 (0.83g, 収率50%) を得た。

融点:  $48-52^\circ\text{C}$ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.92 (9H, s), 4.28 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 4.35 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.12-7.21 (2H, m), 8.60-8.66 (1H, m), 8.54-8.57 (1H, m)。

(2b) 2-ピバロイルピリジンオキシム

参考例 2a で得られた 2-(1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン (0.57g, 3.45mmol) の塩化メチレン (35ml) 溶液に室温で、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾイオドキシオール-3 (1H)-オンからなるデスマーチン (Dess-Martin) 試薬 (1.61g, 3.80mmol) を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応溶液にエーテル (90ml) を加え、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (39ml) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に、ピリジン (5ml) とヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.04g, 15.03mmol) を加え、反応液を加熱し、均一溶液とした後、放置し、約30分かけて室温に戻した。反応溶液から溶媒を減圧で留去して、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、結晶として、標題化合物を得た。

融点:  $116-120^\circ\text{C}$ ;



$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 1.21 (9H, s), 7.00 (1H, s), 7.18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25-7.29 (1H, m), 7.70-7.77 (1H, m), 8.70 (1H, br.d,  $J=5.7\text{Hz}$ )。

(2c) 2-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

参考例2bで得られたオキシム誘導体全量をエタノール (3 ml) と酢酸 (3 ml) の混合溶媒に溶解し、0℃で亜鉛末 (0.98 g, 17.25 mmol) を加え、2時間加熱還流下 10 攪拌した。反応溶液をろ過して、得られたろ液を減圧濃縮した。飽和炭酸ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール=10/1) を用いて精製して、シロップ状の標題化合物 (0.41 g, 収率83%) を得た。

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.93 (9H, s), 1.98 (2H, br.s), 3.72 (1H, s), 7.12-7.21 (2H, m), 7.56-7.62 (1H, m), 8.55 (1H, br.d,  $J=4.4\text{Hz}$ ) ;

IRスペクトル (液状)  $\text{cm}^{-1}$  : 3377, 1591, 1570, 1474, 1434, 797, 752 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 165( $M^+$ )。

#### 【0158】参考例3

4-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

(3a) 4-(1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

2-ピリジンカルボキシアルデヒドの代わりに、4-ピリジンカルボキシアルデヒドを用いるほか、参考例2aと同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物を収率52%で得た。

融点: 111-114℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.93 (9H, s), 2.22 (1H, m), 4.39 (1H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.22-7.26 (2H, m), 8.52-8.54 (2H, m)。

(3b) 4-(1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

2-(1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジンの代わりに、参考例3aで得られた4-(1-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジンを用いるほか、参考例2b及び2cと同様にして、油状物の標題化合物を収率51%で得た。

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 0.91 (9H, s), 1.65 (2H, br.s), 3.69 (1H, s), 7.23 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.52 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ) ;

IRスペクトル (液状)  $\text{cm}^{-1}$  : 3299, 1662, 1600, 829, 563 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 165( $M^+$ )。

#### 【0159】参考例4

2-(2-メチルフェニル) 安息香酸

(4a) 2-(2-メチルフェニル) 安息香酸メチルサリチル酸メチル (1.51 g, 5 mmol) とトリエチルアミン (1.39 ml, 10 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.23 ml, 7.5 mmol) を滴下し、室温で30分間反応させた。反応終了後、反応液に酢酸エチルと水を加え、有機層を分離し、この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗スルホニルオキシ体を得た。この粗スルホニルオキシ体をジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、2-メチルフェニルホウ酸 (1.02 g, 7.5 mmol)、トリエチルアミン (2.1 ml, 15 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.17 g, 0.15 mmol) を加え、油浴温度100℃で1時間反応した。反応液に酢酸エチルを加え、水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) を用いて精製して、油状の標題化合物 (1.02 g, 収率90%) を得た。

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.07 (3H, s), 3.61 (3H, s), 7.06-7.98 (8H, m) ;

IRスペクトル (液状)  $\text{cm}^{-1}$  : 1733, 1721, 1291, 1253, 755 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 226( $M^+$ )。

#### 【0160】

(4b) 2-(2-メチルフェニル) 安息香酸

参考例4aで得られた2-(2-メチルフェニル) 安息香酸メチル (1.02 g, 4.5 mmol) と水酸化リチウム1水和物 (0.57 g, 13.5 mmol) をメタノール (4ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) 及び水 (1 ml) の混合溶媒に加え、3時間加熱還流した。反応溶液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。ヘキサンを加え、得られた粗結晶を濾取して、標題化合物 (0.46g, 収率48%) を得た。

融点: 95-98℃。

#### 参考例5

2-(2-メチルフェニル) -4-フェニル安息香酸

(5a) 2, 4-ジヒドロキシ安息香酸メチル

2, 4-ジヒドロキシ安息香酸 (15.41 g, 100 mmol) とクロロトリメチルシラン (38 ml, 300 mmol) のメタノール (100 ml) 溶液を30時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗結晶を得た。この粗結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、標題化合物 (7.43 g

, 収率63%) を得た。

融点: 118-120℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.92 (3H, s), 5.70 (1H, br.s), 6.36-6.41 (2H, m), 7.73 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 10.98 (1H, s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3344, 1644, 1436, 1282, 773 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 168( $M^+$ ).

【0161】 (5b) 4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル

参考例5aで得られた2, 4-ジヒドロキシ安息香酸メチル (3.40 g, 20.2mmol)、ベンジルブロミド (2.65 g, 12.2mmol) 及び炭酸カリウム (3.07 g, 22.2mmol) の2-ブタノン (60 ml) 溶液を1時間加熱還流した。ろ過により反応溶液から不溶物を除去し、ろ液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) を用いて精製して、結晶として、標題化合物 (4.36 g, 収率83%)を得た。

融点: 101-103℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.91 (3H, s), 5.08 (2H, s), 6.49-6.53 (2H, m), 7.32-7.43 (5H, m), 7.74 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 10.98 (1H, s) ;  
IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1668, 1621, 1347, 1251, 1218, 1140 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 258( $M^+$ ).

【0162】 (5c) 4-ベンジルオキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル

参考例5bで得られた4-ベンジルオキシ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.29 g, 5.0mmol) とピリジン (0.84 ml, 10.5mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.30 ml, 7.9mmol) を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水、飽和炭酸ナトリウム水溶液及び1規定塩酸で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮し、粗スルホニルオキシ体を得た。この粗スルホニルオキシ体をジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、2-メチルフェニルほう酸 (1.02 g, 7.5mmol)、トリエチルアミン (2.10 ml, 15mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.17 g, 0.15mmol) を加え、100℃で1時間反応した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥して、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=10/1) を用いて精製して、結晶として、標題化合物 (1.62 g, 収率97%)を得た。

融点: 73-79℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.05 (3H, s), 3.59 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.80-7.45 (11H, m), 7.99 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ) ;

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1722, 1595, 1249, 1227, 1139, 1005 ;

1139, 1005 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 332( $M^+$ ).

【0163】 (5d) 4-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル

参考例5cで得られた4-ベンジルオキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル (1.19 g, 3.6mmol) をメタノール (20 ml) に溶解し、5%パラジウム-炭素 (0.38 g, 0.18mmol) を加え、1気圧の水素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。ろ過により反応溶液からパラジウム-炭素を除去し、得られたろ液を減圧濃縮して、結晶として、標題化合物 (0.83 g, 収率96%)を得た。

融点: 109-112℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.07 (3H, s), 3.59 (3H, s), 5.41 (1H, br.s), 6.66 (1H, d,  $J=2.6\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, dd,  $J=2.6$ 及び $9.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.30 (4H, m), 7.95 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ) ;

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3262, 1684, 1567, 1283 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 242( $M^+$ ).

【0164】 (5e) 2-(2-メチルフェニル)-4-フェニル安息香酸メチル

参考例5dで得られた4-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル (0.33 g, 1.4mmol) とピリジン (0.16 ml, 2.0mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.25 ml, 1.5mmol) を滴下し、同温度で0.5時間攪拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水及び飽和炭酸ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗スルホニルオキシ体を得た。この粗スルホニルオキシ体をジメチルホルムアミド (7 ml) に溶解し、フェニルほう酸 (0.25 g, 2.0mmol)、トリエチルアミン (0.57 ml, 4.1mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.05 g, 0.04mmol) を加え、100℃で1時間反応した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水洗し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=12/1) を用いて精製して、粘着な油状物として、標題化合物 (0.40 g, 収率97%)を得た。

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 2.12 (3H, s), 3.64 (3H, s), 7.12-7.68 (11H, m), 8.06 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ) ;

IRスペクトル (液状)  $\text{cm}^{-1}$  : 1731, 1716, 1600, 1290, 1254, 1097, 757 ;

マスペクトル ( $m/z$ ) : 302( $M^+$ ).

【0165】 (5f) 2-(2-メチルフェニル)-4-フェニル安息香酸

参考例5eで得られた2-(2-メチルフェニル)-4-

ーフェニル安息香酸メチル (0.40 g, 1.3 mmol) と水酸化リチウム 1 水和物 (0.28 g, 6.6 mmol) をメタノール (4 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) 及び水 (1 ml) の混合溶媒に加え、1 時間加熱還流した。反応溶液を減圧で濃縮し、1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をシクロヘキサンから再結晶して、標題化合物 (0.24 g, 収率 63%) を得た。

融点: 183-184℃ ;

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.13 (3H, s), 7.15-7.70 (11H, m), 8.15 (1H, d, J=8.3Hz) ;

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1682, 1296, 760 ;

マスマスペクトル (m/z) : 288 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0166】 参考例 6

4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸 (6a) 2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチル

2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 (3.36 g, 20 mmol)、1, 8-ジアザビシクロ [5, 4, 0] -7-ウンデセン (3.04 g, 20 mmol) 及び沃化エチル (1.6 ml, 20 mmol) のアセトニトリル (40 ml) 溶液を加熱還流下 4 時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水及び 1 規定塩酸で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=20/1) を用いて精製して、油状物の標題化合物 (3.64g, 収率 93%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.40 (3H, t, J=7.1Hz), 3.82 (3H, s), 4.37 (2H, q, J=7.1Hz), 6.41-6.45 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=9.3Hz), 11.05 (1H, s) ;

IR スペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1668, 1624, 1258, 779 ;

マスマスペクトル (m/z) : 196 (M<sup>+</sup>)。

【0167】 (6b) 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸エチル

参考例 6a で得られた 2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチル (0.98 g, 5 mmol) とトリエチルアミン (1.4 ml, 10 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.2 ml, 7.5 mmol) を滴下し、室温で 30 分間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗スルホンルオキシ体を得た。この粗スルホンルオキシ体をジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、2-メチルフェニルほう酸 (1.02 g, 7.5 mmol)、トリエチルアミン (2.1 ml, 15 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.17 g, 0.15 mmol) を加え、100℃で 1 時間反応した。反応溶液

に酢酸エチルを加え、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=15/1) を用いて精製して、粘張油状物として、標題化合物 (0.94 g, 収率 70%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.95 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.01 (2H, q, J=7.1Hz), 6.72 (1H, d, J=2.6Hz), 6.93 (1H, d, J=2.6 及び 8.7Hz), 7.06-7.28 (4H, m), 7.99 (1H, d, J=8.7Hz) ;

IR スペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1706, 1600, 1280, 761 ;

マスマスペクトル (m/z) : 270 (M<sup>+</sup>)。

【0168】 (6c) 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸

参考例 6b で得られた 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸エチル (0.93 g, 3.4 mmol) と水酸化リチウム 1 水和物 (0.43 g, 10.3 mmol) をメタノール (4 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) 及び水 (1 ml) の混合溶媒に加え、5 時間加熱還流した。反応溶液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (0.58 g, 収率 70%) を得た。

融点: 149-150℃ ;

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.07 (3H, s), 3.85 (3H, s), 6.70 (1H, d, J=2.6Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.6 及び 8.7Hz), 7.06-7.29 (4H, m), 8.05 (1H, d, J=8.7Hz) ;

IR スペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1671, 1597, 1279 ;

マスマスペクトル (m/z) : 242 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0169】

##### 参考例 7

4-ブトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸 (7a) 4-ブトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸メチル

参考例 5d で得られた 4-ヒドロキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸メチル (339 mg, 1.4 mmol) のジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (80 mg, 1.7 mmol) と臭化ブチル (230 mg, 1.7 mmol) を順次加え、室温で 18 時間撹拌した。反応溶液に 1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去して、粗標題化合物を得た。この化合物は精製することなく次の工程に用いた。

(7b) 4-ブトキシ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸

参考例 7a で得られた粗生成物全量と水酸化リチウム 1 水和物 (0.18 g, 4.2 mmol) をテトラヒドロフラン (2 ml)、メタノール (2 ml) 及び水 (0.5 ml) の混合溶液

10

20

30

40

50

に加え、加熱還流下で7時間攪拌した。反応終了後、反応溶液に1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧で留去した。得られた粗生成物にヘキサンを加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物 (332 mg, 収率83%) を得た。

融点: 113-114°C ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.97 (3H, t, J=7.3Hz), 1.41-1.55 (2H, m), 1.72-1.82 (2H, m), 2.07 (3H, s), 4.00 (2H, t, J=6.5Hz), 6.69 (1H, d, J=2.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.6及び8.6Hz), 7.06-7.28 (4H, m), 8.04 (1H, d, J=8.6Hz) ;

IRスペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1683, 1593, 1294, 1220 ;

マスペクトル (m/z) : 284(M<sup>+</sup>)。

#### 【0170】

##### 参考例8

4-ベンジルオキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸

参考例5cで得られた4-ベンジルオキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸

香酸メチル (0.44 g, 1.3 mmol) と水酸化リチウム1水和物 (0.28 g, 6.6 mmol) をメタノール (4 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) 及び水 (1 ml) の混合溶媒に加え、4時間加熱還流した。反応溶液を減圧で濃縮し、1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗結晶を得た。この粗結晶をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、標題化合物 (0.28 g, 収率66%) を得た。

融点: 173-177°C ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.05 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.79 (1H, d, J=2.6Hz), 7.00 (1H, dd, J=2.6及び8.7Hz), 7.06-7.44 (9H, m), 8.06 (1H, d, J=8.7Hz) ;

IRスペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1687, 1671, 1593, 1225, 1003, 763 ;

マスペクトル (m/z) : 318(M<sup>+</sup>)。

#### 【0171】

##### 参考例9

4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸 (9a) 4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル

ニコチン酸エチル (1.51 g, 10 mmol) とヨウ化銅ジメチルスルフィド錯体 (0.10 g, 0.5 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、-20°Cでクロルギ酸フェニル (1.57 g, 10 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、-20°Cで10分間攪拌し、同温度でo-トリルマグネシウムクロリドの1Mテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を滴下した。-20°Cで15分間攪拌した後、反応温度を、約1時間かけ

て、徐々に室温に戻した。20%塩化アンモニウム水溶液 (50 ml) を反応溶液に加え、酢酸エチル (100 ml) で抽出した。抽出液を1規定塩酸 (20 ml) 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 ml) で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮して、粗ジヒドロピリジン体を得た。この粗ジヒドロピリジン体とo-クロラニル (1.51 g, 10mmol) をトルエン (50 ml) に溶解し、2.5時間加熱還流下攪拌した。反応溶液を冷却し、エーテル (150 ml) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (83 ml) を加え、室温で10分間攪拌した。セライトを加え、不溶物をろ過した。ろ液を分液し、得られた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) を用いて精製して、標題化合物 (1.65 g, 収率68%) を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.00 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.08 (3H, s), 4.10 (2H, q, J=7.0Hz), 7.03-7.34 (5H, m), 8.74 (1H, d, J=4.9Hz), 9.16 (1H, s) ;

IRスペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1717, 1589, 1279, 1108, 762 ;

マスペクトル (m/z) : 241(M<sup>+</sup>)。

#### 【0172】

(9b) 4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸

参考例9aで得られた4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチル (452 mg, 1.87 mmol) と水酸化リチウム1水和物 (393 mg, 9.37 mmol) をメタノール (4 ml)、テトラヒドロフラン (4 ml) 及び水 (1 ml) の混合溶媒に加え、30分間加熱還流した。反応溶液に1規定塩酸 (9.4 ml) を加え、減圧で濃縮した。析出した結晶を濾取し、水洗した。得られた粗結晶をエタノールから再結晶して、標題化合物 (251 mg, 収率63%) を得た。

融点: 203-204°C ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.04 (3H, s), 7.05-7.33 (5H, m), 8.74 (1H, d, J=4.9Hz), 9.00 (1H, s) ;

IRスペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1719, 1271 ;

マスペクトル (m/z) : 213(M<sup>+</sup>)。

#### 【0173】

##### 参考例10

4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸

(10a) 4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸エチル

参考例9aで得られた4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸

エチル (8.67 g, 35.9 mmol) のテトラヒドロフラン

(36 ml) 溶液に -20℃ でクロルギ酸フェニル (5.91 g, 37.7 mmol) のテトラヒドロフラン (38 ml) 溶液を滴下し、-20℃ で 10 分間攪拌した。同温度でフェニルマグネシウムブロリドの 2M テトラヒドロフラン溶液 (18.9 ml) を滴下し、-20℃ で 15 分間攪拌した後、反応温度を、約 30 分かけて、徐々に室温に戻した。20% 塩化アンモニウム水溶液を反応溶液に加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を 1 規定塩酸と飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗ジヒドロピリジン体を得た。この粗ジヒドロピリジン体とオークロラニル (9.72 g, 39.5 mmol) をトルエン (180 ml) に溶解し 2 時間加熱還流下攪拌した。反応溶液を冷却し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (298 ml) を加え、室温で 10 分間攪拌した。セライトを加え、不溶物をろ過し、不溶物をイソプロピルエーテルで洗浄した。ろ液を分液し、得られた有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧で濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル = 15/1) を用いて精製し、標題化合物 (8.62 g, 収率 76%) を得た。

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.00 (3H, t, J=7.2Hz), 2.12 (3H, s), 4.12 (2H, q, J=7.2Hz), 7.09-7.51 (7H, m), 7.63 (1H, s), 8.04-8.09 (2H, m), 9.25 (1H, s) ;

IR スペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1728, 1715, 1591, 1232 ;

マススペクトル (m/z) : 317 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0174】

(10b) 4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸

参考例 10a で得られた 4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸エチル (8.62 g, 27.2 mmol) と水酸化リチウム 1 水和物 (5.70 g, 136 mmol) をメタノール (54 ml)、テトラヒドロフラン (54 ml) 及び水 (14 ml) の混合溶媒に加え、1.5 時間加熱還流した。反応溶液を減圧で濃縮し、1 規定塩酸 (136 ml) を加え、塩化メチレンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物にイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物 (5.30 g, 収率 67%) を得た。

融点: 189-191℃ ;

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.14 (3H, s), 7.13 (1H, br.d, J=7.4Hz), 7.24-7.37 (3H, m), 7.45-7.53 (3H, m), 7.63 (1H, s), 8.04-8.08 (2H, m), 9.32 (1H, s) ;

IR スペクトル (KBr) cm<sup>-1</sup> : 1713, 1596, 1536, 1281, 765 ;

マススペクトル (m/z) : 289 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0175】

参考例 11

4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸

(11a) 4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-6-カルボン酸エチルオートリルマグネシウムクロリドの代わりに、2-ヨードアニソールとマグネシウムより調製した 2-メトキシフェニルマグネシウムヨードライドの 1M エーテル溶液を用いて、参考例 9a と同様にし、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル = 2/1) を用いて精製し、シロップ状の標題化合物を収率 40% で得た。

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.09 (3H, t, J=7.2Hz), 3.73 (3H, s), 4.15 (2H, q, J=7.2Hz), 6.90-7.43 (5H, m), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 9.04 (1H, s) ;

IR スペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1724, 1589, 1278, 1110, 755 ;

マススペクトル (m/z) : 257 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0176】

(11b) 4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸エチル

4-(2-メチルフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチルの代わりに、参考例 11a で得られた 4-(2-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボン酸エチルを用いて、参考例 10a と同様にし、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) を用いて精製し、標題化合物を収率 85% で得た。

<sup>1</sup>H NMR スペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.10 (3H, t, J=7.2Hz), 3.75 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.2Hz), 6.93-7.53 (8H, m), 7.68 (1H, s), 8.06 (2H, br.d, J=7.9Hz), 9.14 (1H, s) ;

IR スペクトル (液状) cm<sup>-1</sup> : 1719, 1591, 1249, 754 ;

マススペクトル (m/z) : 333 (M<sup>+</sup>)。

#### 【0177】

(11c) 4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸

4-(2-メチルフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸エチルの代わりに、参考例 11b で得られた 4-(2-メトキシフェニル)-6-フェニルピリジン-3-カルボン酸エチルを用いて、参考例 10b と同様にし、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶剤: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) を用いて精製し、さらにイソプロピルエーテルを加え、析出した結晶を濾取して、標題化合物を収率 70% で得た。

融点: 158-163℃ ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.75 (3H, s), 6.93-7.55 (7H, m), 7.70 (1H, s), 8.05 (2H, br. d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 9.20 (1H, s) ;

IRスペクトル (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1699, 1593, 1249, 763 ;  
マススペクトル ( $m/z$ ) : 305 ( $\text{M}^+$ ).

#### 【0178】

##### 参考例 12

(S) - (-) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

参考例 1 b で得られた (±) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン (0.84 g, 5.15 mmol) と D-(-)-酒石酸 (0.77 g, 5.15 mmol) を、メタノール (10ml) と水 (2ml) の混合溶液に加熱して溶解し、室温に放置した後、析出した結晶を濾取して、標題化合物の D-(-)-酒石酸塩 (0.74g) を得た。これを 15% カ性ソーダ水溶液 (10ml) と塩化メチレン (20ml) の混合溶液中、攪拌し、塩化メチレン層を分離した。この塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、結晶性の標題化合物 (0.33g, 収率 39%) を得た。

融点 : 47-49°C ;

旋光度 :  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -1.9^\circ$  (c 1, メタノール)。

#### 【0179】

##### 参考例 13

(R) - (+) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

参考例 12 において、(S) - (-) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジンの D-

(-) - 酒石酸塩 (0.74g) を濾取して、得られた濾液を減圧で濃縮した。この残留物を 15% カ性ソーダ水溶液 (10ml) と塩化メチレン (20ml) の混合溶液に溶解し、塩化メチレン層を分離した。この塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、結晶性の残留物 (0.48g) を得た。これを L-(+) - 酒石酸 (0.44g, 2.93mmol) とともに、80% 水性メタノールから再結晶して、標題化合物の L-(+) - 酒石酸塩 (0.74g) を得た。これを 15% カ性ソーダ水溶液 (10ml) と塩化メチレン (20ml) の混合溶液中、攪拌し、塩化メチレン層を分離した。この塩化メチレン層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して、結晶性の標題化合物 (0.36g, 収率 43%) を得た。

融点 : 48-49.5°C ;

旋光度 :  $[\alpha]_{\text{D}}^{24} +3.4^\circ$  (c 1, メタノール)。

#### 【0180】

##### 参考例 14

(R) - (+) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

分離剤として、D-(-)-酒石酸の代わりに L-

(+) - 酒石酸を用い、参考例 12 と同様にして、参考例 1 b で得られた (±) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジンから標題化合物を得た。

#### 【0181】

##### 参考例 15

(S) - (-) - 3 - (1-アミノ-2, 2-ジメチルプロピル) ピリジン

分離剤として、L-(+) - 酒石酸の代わりに D-

(-) - 酒石酸を用い、参考例 13 と同様にして、参考例 14 で得られた濾液から標題化合物を得た。

#### 【0182】

##### 参考例 16

4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸

(16a) 4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル 4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸 (25g) のメタノール (670ml) 懸濁液に濃硫酸 (33ml) を加え、6 時間還流下、攪拌した。反応液を濃縮し、残留物に 10% 炭酸ナトリウム水溶液を加えて中和し、沈殿物を濾取して、標題化合物 (27.3g) を得た。

#### 【0183】

融点 : 119-120°C ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.88 (3H, s), 4.10 (2H, br.s), 6.15 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.16 (1H, s), 7.62 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

#### 【0184】

(16b) 4-アミノ-2-ベンジルオキシ安息香酸メチル

参考例 (16a) で得られる 4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸メチル (4.7g)、臭化ベンジル (2.31ml) および炭酸カリウム (9.75g) を含む N, N-ジメチルアセトアミド (50ml) を 80°C で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチル層を分離した後、水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒 : ヘキサン/酢酸エチル = 1/1) を用いて精製することにより、結晶性の標題化合物 (2.94g) を得た。

融点 : 126-128°C ;

$^1\text{H}$  NMRスペクトル (270MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm : 3.84 (3H, s), 4.02 (2H, br.s), 5.12 (2H, s), 6.23-6.26 (2H, m), 7.26-7.41 (3H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J=9.0\text{Hz}$ ).

#### 【0185】

(16c) 2-ベンジルオキシ-4-ジメチルアミノ安息香酸メチル

参考例 (16b) で得られた 4-アミノ-2-ベンジルオキシ安息香酸メチル (1.20g)、沃化メチル (0.612ml) 及び炭酸水素ナトリウム (1.57g) をヘキサメチルリン酸トリメチル (20ml) 中、130°C で 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ

フィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）を用いて精製することにより、結晶性の標題化合物（995mg）を得た。

融点： 81－83℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：3.00（6H, s）, 3.85（3H, s）, 5.19（2H, s）, 6.18（1H, d, J=2.5Hz）, 6.28（1H, dd, J=2.5及び9.0Hz）, 7.29-7.41（3H, m）, 7.54（2H, d, J=7.5Hz）, 7.84（1H, d, J=9.0Hz）。

#### 【0186】

（16d） 2-ヒドロキシ-4-ジメチルアミノ安息香酸メチル

参考例（16c）で得られた2-ベンジルオキシ-4-ジメチルアミノ安息香酸メチル（990mg）と5%パラジウム炭素（500mg）をメタノール（10ml）中、水素ガス雰囲気下、50℃で1.5時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮して、結晶性の標題化合物（618mg）を得た。

融点： 82－83℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：3.02（6H, s）, 3.88（3H, s）, 6.14（1H, d, J=2.5Hz）, 6.21（1H, dd, J=2.5及び9.0Hz）, 7.65（1H, d, J=9.0Hz）。

#### 【0187】

（16e） 4-ジメチルアミノ-2-（2-メチルフェニル）安息香酸メチル

2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチルの代わりに、参考例（16d）で得られた2-ヒドロキシ-4-ジメチルアミノ安息香酸メチルを用いるほかは、参考例（6b）と同様にして、粗生成物を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：ヘキサン／酢酸エチル＝7／2）を用いて精製することにより、粘稠油状物として標題化合物を収率99%で得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：2.08（3H, s）, 3.03（6H, s）, 3.58（3H, s）, 6.42（1H, d, J=2.5Hz）, 6.66（1H, dd, J=2.5及び9.0Hz）, 7.08-7.16（1H, m）, 7.16-7.30（3H, m）, 7.97（1H, d, J=9.0Hz）。

#### 【0188】

（16f） 4-ジメチルアミノ-2-（2-メチルフェニル）安息香酸

参考例（16e）で得られた4-ジメチルアミノ-2-（2-メチルフェニル）安息香酸メチル（827mg）と水酸化リチウム1水和物（1.28g）をメタノール（6ml）、テトラヒドロフラン（6ml）及び水（1.5ml）の混合溶剤中で24時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、1規定塩酸を加えて中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残留物をイソプロピルエーテルと酢酸エチル中で結晶化させ、濾取することにより標題化合物（526mg）

を得た。

融点： 210－211℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：2.08（3H, s）, 3.02（6H, s）, 6.37（1H, d, J=2.5Hz）, 6.64（1H, dd, J=2.5及び9.0Hz）, 7.06-7.12（1H, m）, 7.13-7.29（3H, m）, 8.01（1H, d, J=9.0Hz）。

#### 【0189】

参考例17

2-（2-メチルフェニル）-4-（1-ピロリジニル）安息香酸

（17a） 2-ベンジルオキシ-4-（1-ピロリジニル）安息香酸メチル参考例16（b）で得られた4-アミノ-2-ベンジルオキシ安息香酸メチル（598mg）、1, 4-ジヨードブタン（0.31ml）および重炭酸ナトリウム（786mg）のヘキサメチルホスホリアミド（10ml）混合液を130℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチル層を分離し、水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をイソプロピルエーテル-ヘキサン（1：1）で洗浄することにより、標題化合物（501mg）を得た。

融点： 143－144℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：1.99-2.04（4H, m）, 3.28-3.33（4H, m）, 3.85（3H, s）, 5.18（2H, s）, 6.05（1H, d, J=2.0Hz）, 6.15（1H, dd, J=2.0及び9.0Hz）, 7.28-7.41（3H, m）, 7.55（2H, d, J=8.5Hz）, 7.84（1H, d, J=9.0Hz）。

#### 【0190】

（17b） 2-ヒドロキシ-4-（1-ピロリジニル）安息香酸メチル

参考例（17a）で得られた2-ベンジルオキシ-4-（1-ピロリジニル）安息香酸メチル（1.25g）と5%パラジウム炭素（0.62g）をエタノール（12ml）とテトラヒドロフラン（4ml）の混合溶剤中、水素ガス雰囲気下70℃で1.5時間攪拌した。触媒を濾去した後、濾液を減圧濃縮し、得られた粗結晶をイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標題化合物（446mg）を得た。

融点： 124－126℃；

<sup>1</sup>H NMRスペクトル（270MHz, CDCl<sub>3</sub>）δ ppm：1.95-2.04（4H, m）, 3.29-3.38（4H, m）, 3.87（3H, s）, 6.01（1H, d, J=2.0Hz）, 6.08（1H, dd, J=2.0及び9.0Hz）, 7.64（1H, d, J=9.0Hz）。

#### 【0191】

（17c） 2-（2-メチルフェニル）-4-（1-ピロリジニル）安息香酸メチル

2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチルの代わりに参考例（17b）で得られた2-ヒドロキシ-4-（1-ピロリジニル）安息香酸メチルを用いる他、参考例（6b）と同様にして粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／

酢酸エチル=9/1)を用いて精製することにより、粘稠油状物として標題化合物を収率65%で得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.98-2.00 (7H, m), 3.29-3.38 (4H, m), 3.58 (3H, s), 6.28 (1H, d, J=2.5Hz), 6.52 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.05-7.28 (4H, m)。

【0192】

(17d) 2-(2-メチルフェニル)-4-(1-ピロリジニル)安息香酸

参考例(17c)で得られた2-(2-メチルフェニル)-4-(1-ピロリジニル)安息香酸メチル(369mg)と水酸化リチウム1水和物(524mg)をメタノール(4ml)、テトラヒドロフラン(4ml)及び水(1ml)の混合溶剤中で64時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、1規定塩酸を加えて中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、残留物をイソプロピルエーテル中で結晶化させ、濾取することにより標題化合物(157mg)を得た。

融点: 213-215℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.98-2.14 (7H, m), 3.29-3.42 (4H, m), 6.25 (1H, d, J=2.5Hz), 6.51 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.08-7.33 (4H, m), 8.01 (1H, d, J=8.5Hz)。

【0193】

参考例18

4-モルホリノ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸(18a) 2-ベンジルオキシ-4-モルホリノ安息香酸メチル

参考例16(b)で得られた4-アミノ-2-ベンジルオキシ安息香酸メチル(598mg)、ジエチレングリコール・ジ-*p*-トシレート(967mg)及び重炭酸ナトリウム(786mg)のヘキサメチルホスホアミド(10ml)混合液を130℃で1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチル層を分離し、水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=7/3)を用いて精製することにより、結晶性の標題化合物(267mg)を得た。

融点: 112-114℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.28 (4H, t, J=5.0Hz), 3.89 (4H, t, J=5.0Hz), 3.92 (3H, s), 5.22 (2H, s), 6.47 (1H, d, J=2.5Hz), 6.53 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.33-7.47 (3H, m), 7.58 (2H, d, J=7.5Hz), 7.90 (1H, d, J=9.0Hz)。

【0194】

(18b) 2-ヒドロキシ-4-モルホリノ安息香酸メチル

参考例(18a)で得られた2-ベンジルオキシ-4-

モルホリノ安息香酸メチルを2-ベンジルオキシ-4-ジメチルアミノ安息香酸の代わりに用いる他、参考例(16d)と同様にして、標題化合物を収率95%で得た。

融点: 108-109℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 3.29 (4H, t, J=5.0Hz), 3.83 (4H, t, J=5.0Hz), 3.90 (3H, s), 6.34 (1H, d, J=2.5Hz), 6.40 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.69 (1H, d, J=9.0Hz)。

【0195】

(18c) 2-(2-メチルフェニル)-4-モルホリノ安息香酸メチル

2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチルの代わりに参考例(18b)で得られた2-ヒドロキシ-4-モルホリノ安息香酸メチルを用いる他、参考例(6b)と同様にして粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=7/3)を用いて精製することにより、粘稠油状物として標題化合物を収率93%で得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.07 (3H, s), 3.28 (4H, t, J=5.0Hz), 3.60 (3H, s), 3.85 (4H, t, J=5.0Hz), 6.64 (1H, d, J=2.5Hz), 6.87 (1H, d, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.05-7.10 (1H, m), 7.15-7.30 (3H, m), 7.98 (1H, d, J=8.5Hz)。

【0196】

(18d) 2-(2-メチルフェニル)-4-モルホリノ安息香酸

参考例(18b)で得られた2-(2-メチルフェニル)-4-(1-ピロリジニル)安息香酸メチルを4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチルの代わりに用いる他、参考例(16f)と同様にして粗生成物を得た。得られた粗生成物をイソプロピルエーテル中で結晶化させ、結晶を濾取することにより標題化合物を収率84%で得た。

融点: 201-204℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.08 (3H, s), 3.29 (4H, t, J=5.0Hz), 3.84 (4H, t, J=5.0Hz), 6.60 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.05-7.11 (1H, m), 7.15-7.31 (3H, m), 8.03 (1H, d, J=8.5Hz)。

【0197】

参考例19

2-(2-メチルフェニル)-4-ピペリジノ安息香酸(19a) 4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル

4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸(25g)と沃化エチル(26.7g)のアセトニトリル(250ml)混合液に、1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(26.1g)を加え、混合物を8時間還流下、攪拌した。反応液を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチル層を分離し、



水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性目的物をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで洗浄、濾取することにより、標題化合物 (15.8g) を得た。

融点: 114-116℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 4.12 (1H, br.s), 4.34 (2H, q, J=7.0Hz), 6.13-6.17 (2H, m), 7.63 (1H, d, J=9.0Hz), 7.82 (1H, d, J=9.0Hz)。さらに結晶濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/1) を用いて精製することにより、標題化合物 (6.33g) を得た。

#### 【0198】

(19b) 4-アミノ-2-ベンジルオキシ安息香酸エチル

5%油性水素化ナトリウム (1.32g) を含むN, N-ジメチルアセトアミド (25ml) およびトルエン (25ml) 混合液に、参考例19(a) で得られた4-アミノ-2-ヒドロキシ安息香酸エチル (5g) のN, N-ジメチルアセトアミド (25ml) 溶液を室温で滴下し、混合物を30分間室温で撹拌した。これに臭化ベンジル (3.61ml) のN, N-ジメチルアセトアミド (10ml) 溶液を室温で滴下し、さらに室温で1.5時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=3/2) を用いて精製した後、得られた結晶性の目的化合物をイソプロピルエーテルで洗浄することにより、標題化合物 (3.44g) を得た。

融点: 124-127℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.32 (3H, t, J=7.0Hz), 4.00 (1H, br.s), 4.31 (2H, q, J=7.0Hz), 5.12 (2H, s), 6.24-6.27 (2H, m), 7.30-7.41 (3H, m), 7.51 (2H, d, J=7.0Hz), 7.77 (1H, d, J=7.0Hz)。

#### 【0199】

(19c) 2-ベンジルオキシ-4-ピペリジノ安息香酸エチル

参考例19(b) で得られた4-アミノ-2-ベンジルオキシ安息香酸エチル (2g)、1, 5-ジヨードペンタン (1.10ml) および重炭酸ナトリウム (2.48g) のヘキサメチルホスホアミド (30ml) 混合液を130℃で2時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水に溶かし、酢酸エチル層を分離し、水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=4/1) を用いて精製することにより、結晶性の目的化合物 (1.70g) を得た。

融点: 87-89℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.33 (3H, t, J=7.0Hz), 1.60-1.73 (6H, m), 3.20-3.33 (4H, m), 4.31 (2H, q, J=7.0Hz), 5.15 (2H, s), 6.42 (1H, d, J=2.0Hz), 6.48 (1H, dd, J=2.0 及び 9.0Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.54 (2H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, d, J=9.0Hz)。

#### 【0200】

(19d) 2-ヒドロキシ-4-ピペリジノ安息香酸エチル

参考例(19c) で得られた2-ベンジルオキシ-4-ピペリジノ安息香酸エチル (0.7g) と5%パラジウム-炭素 (70mg) を、エタノール (70ml) 中、水素ガス雰囲気下70℃で45分間撹拌した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して粘稠油状物として標題化合物 (514mg) を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.38 (3H, t, J=7.0Hz), 1.52-1.70 (6H, m), 3.26-3.38 (4H, m), 4.34 (2H, q, J=7.0Hz), 6.32 (1H, d, J=2.5Hz), 6.38 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz)。

#### 【0201】

(19e) 2-(2-メチルフェニル)-4-ピペリジノ安息香酸エチル2-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸エチルの代わりに参考例(19d) で得られた2-ヒドロキシ-4-ピペリジノ安息香酸エチルを用いる他、参考例(6b) と同様にして粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル=9/1) を用いて精製することにより、粘稠油状物として標題化合物を収率33%で得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 0.94 (3H, t, J=7.0Hz), 1.60-1.72 (6H, m), 2.08 (3H, s), 3.28-3.37 (4H, m), 4.00 (2H, q, J=7.0Hz), 6.62 (1H, d, J=2.5Hz), 6.86 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.04-7.28 (4H, m), 7.95 (1H, d, J=9.0Hz)。

#### 【0202】

(19f) 2-(2-メチルフェニル)-4-ピペリジノ安息香酸

参考例(19e) で得られた2-(2-メチルフェニル)-4-ピペリジノ安息香酸エチルを4-ジメチルアミノ-2-(2-メチルフェニル) 安息香酸メチルの代わりに用いる他、参考例(16f) と同様にして粗生成物を得た。得られた粗生成物をイソプロピルエーテル中で結晶化させ、結晶を濾取することにより標題化合物を収率39%で得た。

融点: 174-176℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.55-1.72 (6H, m), 2.09 (3H, s), 3.29-3.38 (4H, m), 6.59 (1H, d, J=2.5Hz), 6.85 (1H, dd, J=2.5 及び 9.0Hz), 7.09-7.29 (4H, m), 7.99 (1H, d, J=9.0Hz)。

#### 【0203】

## 参考例20

2-(2-メチルフェニル)-4-メチルチオ安息香酸  
(20a) 4-ジメチルチオカルバモイルオキシ-2-  
(2-メチルフェニル)安息香酸メチル

参考例(5d)で得られた4-ヒドロキシ-2-(2-  
メチルフェニル)安息香酸メチル(6.5g)のジメチルホル  
ムアミド(32ml)及びトルエン(32ml)混合溶液に5  
5%油性水素化ナトリウム(1.29g)を加え、室温で1時  
間撹拌した。混合液にN,N-ジメチルチオカルバモイ  
ルクロライド(3.76g)のジメチルホルムアミド(5ml)溶  
液を滴加し、60℃で2時間撹拌した。反応液に酢酸エ  
チルを加え、溶液を水洗した後、有機層を無水硫酸マグ  
ネシウムを用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得  
られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=3/1)を用いて  
精製することにより、油状物質として標題化合物(8.75  
g)を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.11 (3H,  
s), 3.34 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.61 (3H, s), 6.9  
6 (1H, d, J=2.0Hz), 7.08-7.31 (5H, m), 8.03 (1H,  
d, J=8.5Hz)。

## 【0204】

(20b) 4-ジメチルカルバモイルチオ-2-(2-  
メチルフェニル)安息香酸メチル

参考例(20a)で得られた4-ジメチルチオカルバモ  
イルオキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチ  
ル(8.75g)を250℃で1時間撹拌した。生成物をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン  
/酢酸エチル=3/1)を用いて精製することにより、  
油状物質として標題化合物(8.34g)を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.09 (3H,  
s), 3.06 (6H, br.s), 3.61 (3H, s), 7.09 (1H, d, J  
=7.0Hz), 7.13-7.31 (3H, m), 7.39 (1H, d, J=2.0Hz),  
7.56 (1H, dd, J=2.0及び8.0Hz), 7.95 (1H, d, J=8.  
0Hz)。

## 【0205】

(20c) 2-(2-メチルフェニル)-4-メチル  
チオ安息香酸メチル

参考例(20b)で得られた4-ジメチルカルバモイル  
チオ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル(2.  
4g)のメタノール(20ml)溶液に85%水酸化カリウム  
(1.92g)を加え、50℃で2.5時間撹拌した。反応溶  
液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に溶解し、3  
N塩酸で中和した後、酢酸エチル層を分離した。抽出液  
を食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウム  
を用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去することにより  
油状の粗2-(2-メチルフェニル)-4-メルカプト  
安息香酸メチルを得た。これのジメチルホルムアミド  
(20ml)溶液に1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン  
(3.27ml)及び沃化メチル(1.81ml)

を加え、室温で3時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチル  
を加え、水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムを  
用いて乾燥させた。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣  
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘ  
キサン/酢酸エチル=5:1)を用いて精製することによ  
り、油状物質として標題化合物(1.83g)を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.07 (3H,  
s), 2.50 (3H, s), 3.60 (3H, s), 7.03 (1H, d, J=2.  
0Hz), 7.07 (1H, d, J=7.0Hz), 7.17-7.30 (4H, m), 7.  
92 (1H, d, J=8.0Hz)。

## 【0206】

(20d) 2-(2-メチルフェニル)-4-メチル  
チオ安息香酸

参考例(20c)で得られた2-(2-メチルフェニ  
ル)-4-メチルチオ安息香酸メチル(600mg)のメタノ  
ール(6ml)と水(2ml)混合溶液に、水酸化リチウム・  
1水和物(185mg)を加え、60℃で16時間撹拌した。  
反応溶液を減圧濃縮し、1規定塩酸を加えて中和した  
後、標題化合物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗し  
た後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ  
た。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶性の残留物をヘ  
キサンと少量のイソプロピルエーテルで洗浄して標題化  
合物(500mg)を得た。

融点: 109-110℃ ;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 2.06 (3H,  
s), 2.49 (3H, s), 7.00 (1H, d, J=1.5Hz), 7.06 (1  
H, d, J=7.5Hz), 7.14-7.30 (4H, m), 7.97 (1H, d, J=  
8.5Hz)。

## 【0207】

## 参考例21

4-イソプロピルチオ-2-(2-メチルフェニル)安  
息香酸

(21a) 4-イソプロピルチオ-2-(2-メチル  
フェニル)安息香酸メチル

参考例(20c)の中間体として得られた4-メルカプ  
ト-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル(2.00  
g)のジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、1,8-  
ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(3.69  
ml)及び沃化イソプロピル(3.28ml)を加え、室温で3  
時間撹拌した。反応溶液に酢酸エチルを加え、水洗した  
後、有機層を無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥させ  
た。減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカ  
ラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エ  
チル=5/1)を用いて精製することにより、油状物質  
として標題化合物(2.02g)を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 1.35 (6H,  
d, J=6.5Hz), 2.07 (3H, s), 3.60 (3H, s), 3.43-3.6  
5 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=7.0Hz), 7.14 (1H, d, J=  
2.0Hz), 7.15-7.32 (3H, m), 7.33 (1H, dd, J=2.0 及  
び8.0Hz), 7.90 (1H, d, J=8.0Hz)。

## 【0208】

(21b) 4-イソプロピルチオ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸

参考例(21a)で得られた4-イソプロピルチオ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸メチル(2.02g)の2-メトキシエタノール(20ml)溶液に85%水酸化カリウム(1.13g)を加え、2.5時間加熱還流した。反応溶液を減圧濃縮し、1規定塩酸を加えて中和した後、表題化合物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧濃縮した。結晶性の残留物をヘキサンと少量のイソプロピルエーテルで洗浄して標題化合物(1.79mg)を得た。

融点: 91-92℃;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.36 (6H, d, J=6.5Hz), 2.07 (3H, s), 3.55 (1H, quintet, J=6.5Hz), 7.07 (1H, d, J=7.0Hz), 7.12 (1H, d, J=2.0Hz), 7.15-7.29 (3H, m), 7.32 (1H, dd, J=2.0及び 8.5Hz), 7.97 (1H, d, J=8.5Hz)。

## 【0209】

参考例22

4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニル酢酸

(22a) 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)ベンジルアルコール参考例6bで得られた4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)安息香酸エチル(3.90g, 14.4mmol)のテトラヒドロフラン(40ml)溶液に-50℃以下で1M水素化ジイソブチルアルミニウム・トルエン溶液(33ml)を滴下し、混合液を氷冷下3時間撹拌した。反応液に酢酸エチルと飽和重硫酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチル層を分離した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して結晶性の残留物をイソプロピルエーテル-ヘキサンで洗浄して標題化合物(3.21g, 収率97%)を得た。

融点: 83.5℃;

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.35 (1H, br. t, J=5.5Hz), 2.08 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.28-4.40 (2H, m), 6.70 (1H, d, J=2.5Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.5及び 8.5Hz), 7.15 (1H, d, J=7Hz), 7.20-7.30 (3H, m), 7.44 (1H, d, J=8.5Hz)。

## 【0210】

(22b) 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニルアセトニトリル

参考例22aで得られた4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)ベンジルアルコール(2.28g, 10mmol)のジクロルメタン(30ml)溶液に氷冷下、チオニルクロライド(0.80ml, 11mmol)のジクロルメタン(3ml)溶液を滴下し、混合液を室温で1時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にベンゼンを加えて減圧濃縮をすることを3回繰り返した。得られたシロップのジメチルホルム

アミド(20ml)溶液にシアン化ナトリウム(1.00g, 20.4mmol)を加え、室温で16時間、60℃で2時間撹拌した後、酢酸エチルと水を加え、酢酸エチル層を分離した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶剤:ヘキサン/酢酸エチル=5/1)を用いて精製して、シロップ状の標題化合物(1.65g, 収率70%)を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.08 (3H, s), 3.34 (2H, s), 3.82 (3H, s), 6.74 (1H, d, J=2.5Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.5及び 8.5Hz), 7.11 (1H, d, J=7.0Hz), 7.21-7.35 (3H, m), 7.45 (1H, d, J=8.5Hz)。

## 【0211】

(22c) 4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニル酢酸

参考例22bで得られた4-メトキシ-2-(2-メチルフェニル)フェニルアセトニトリル(1.10g, 4.64mmol)のメトキシエタノール(20ml)溶液に85%水酸化カリウム(2.00g, 30.3mmol)を加え、140℃の油浴上で8時間撹拌した。反応液に水(20ml)を加え、更に6規定塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルで標題化合物を抽出した。抽出液を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去してシロップ状の標題化合物(0.84g, 71%)を得た。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル(270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.05 (3H, s), 3.30 (1H, d, J=16.5Hz), 3.41 (1H, d, J=16.5Hz), 3.80 (3H, s), 6.71 (1H, d, J=2.5Hz), 6.90 (1H, dd, J=2.5及び 8.5Hz), 7.10 (1H, d, J=7.5Hz), 7.16-7.30 (4H, m)。

## 【0212】

試験例1

ACAT阻害作用

ACAT阻害活性は、ロスらの試験管内試験方法[ロスら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、259巻、815頁乃至819頁(1984年): A.C. Ross et al., J. Biol. Chem., 259, 815-819(1984)]を改良した方法に従って測定した。

即ち、ラット肝ミクロソームを、一晚絶食させたSprague-Dawleyラットから、ロスらの方法[ロスら、ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー、257巻、2453頁乃至2459頁(1982年): A. C. Ross et al., J. Biol. Chem., 257, 2453-2459(1982)]に従って、調製し、酵素画分とした。100μM[<sup>14</sup>C]オレオイル(oleoyl)-CoA、2mMジチオスレイトールおよび80μM牛血清アルブミンを含有する0.15Mリン酸カリウム緩衝液(pH7.4)に60-100μgミクロソーム画分を加えて、一定濃度の試験化合物のジメチルスルホキシド溶液を5μl(2.5%v/v)加え、前記のリン酸カリウム緩衝液を加えて、全量を200μlとし、37℃で4分間加温

した。その後、エタノール1mlを添加して、攪拌して、酵素反応を停止した。この反応液に、ヘキサン2mlを添加し、攪拌した後、ヘキサン層1mlを取り、窒素気流下、溶剤を蒸発させた後、酵素反応で生成したコレステロールオリエートをシリカゲル薄膜クロマトグラフィー（展開溶剤：ヘキサン/ジエチルエーテル/酢酸=85/15/1）で分離し、その放射活性を測定して、ACAT

活性とした。コントロール活性値と一定濃度の試験化合物を用いた時の活性値から、阻害率（%）を求め、ACAT活性の50%阻害するのに必要な被検化合物の濃度IC<sub>50</sub>を算出した。

その結果を表3に示す。

【0213】

【表3】

化合物	IC <sub>50</sub> (ng/ml)
実施例2の化合物	104
実施例3の化合物	146
実施例4の化合物	72.6
実施例5の化合物	89.8
実施例7の化合物	89.1
実施例8の化合物	137
実施例11の化合物	54.2
実施例12の化合物	105
実施例13の化合物	145
実施例14の化合物	122
実施例15の化合物	129
実施例16の化合物	184
実施例17の化合物	178
実施例18の化合物	114
実施例19の化合物	120

#### 【0214】製剤例1

ハードカプセル剤

標準二分式ハードゼラチンカプセルの各々に、100 mgの粉末状の実施例2の化合物、150 mgのラクトース、50 mgのセルロース及び6 mgのステアリン酸マグネシウムを充填し、単位カプセルを製造し、洗浄し、乾燥して、ハードカプセルを得る。

#### 【0215】

【発明の効果】本発明の前記一般式（I）を有する化合物又はその薬理上許容される塩を含有する医薬は、優れたACAT阻害作用を有し、また経口吸収性にも優れ、ACATに起因する各種疾患の治療剤若しくは予防剤、例えば、高脂血症の治療剤若しくは予防剤（特に、治療剤）、アテローム性動脈硬化症の治療剤若しくは予防剤（特に、治療剤）等として有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

識別記号

F I

テマコード\* (参考)

A 6 1 K 31/501  
31/506  
// C 0 7 D 213/56  
213/64  
213/70  
213/74  
213/75  
401/12

A 6 1 K 31/50 6 0 1  
31/505 6 0 1  
C 0 7 D 213/56  
213/64  
213/70  
213/74  
213/75  
401/12

(72)発明者 高村 実  
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 58 号 三共株  
式会社内

(72)発明者 古賀 貞一郎  
東京都品川区広町 1 丁目 2 番 58 号 三共株  
式会社内

